

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Medicinale non più autorizzato

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Filgrastim ratiopharm 30 MUI/0,5 ml soluzione iniettabile o per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione iniettabile o per infusione contiene 60 milioni di unità internazionali [MUI] (600 µg) di filgrastim

Ogni siringa preriempita contiene 30 MUI (300 µg) di filgrastim in 0,5 ml di soluzione iniettabile o per infusione.

Il filgrastim (fattore ricombinante umano metioninico stimolante le colonie granulocitarie) viene prodotto in *Escherichia coli* K802 con tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipienti: ogni ml di soluzione contiene 50 mg di sorbitolo.  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile o per infusione

Soluzione limpida, incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Filgrastim ratiopharm è indicato per la riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per affezioni maligne (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche) e per la riduzione della durata della neutropenia in pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo considerati a maggior rischio di neutropenia grave prolungata. La sicurezza e l'efficacia del filgrastim sono simili negli adulti e nei bambini trattati con chemioterapia citotossica.

Filgrastim ratiopharm è indicato per la mobilitazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC).

In pazienti, bambini o adulti, con neutropenia grave congenita, ciclica o idiopatica, con una conta assoluta di neutrofili (CAN)  $\leq 0,5 \times 10^9/l$ , e una storia di infezioni gravi o ricorrenti, una somministrazione a lungo termine di Filgrastim ratiopharm è indicata per incrementare la conta dei neutrofili e per ridurre l'incidenza e la durata delle complicanze correlate all'infezione.

Filgrastim ratiopharm è indicato per il trattamento della neutropenia persistente (CAN minore o uguale a  $1,0 \times 10^9/l$ ) in pazienti con infezione da HIV avanzata, per ridurre il rischio di infezioni batteriche quando non siano appropriate altre opzioni per controllare la neutropenia.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Requisiti speciali

La terapia con il filgrastim deve essere effettuata solo in collaborazione con centri oncologici con esperienza nel trattamento con il fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF) e in ematologia, e dotati delle necessarie attrezzature diagnostiche. Le procedure di mobilitazione e di aferesi devono

essere effettuate in collaborazione con centri ematologici ed oncologici con adeguata esperienza in questo campo, dove il monitoraggio delle cellule progenitrici emopoietiche possa essere correttamente effettuato.

#### Chemioterapia citotossica standard

La dose raccomandata di filgrastim è di 0,5 MUI (5 µg)/kg/die. La prima dose di filgrastim non deve essere somministrata prima di 24 ore dal termine della chemioterapia citotossica. Il filgrastim può essere somministrato quotidianamente tramite iniezione sottocutanea oppure diluito in soluzione glucosata a 50 mg/ml (5%) come infusione endovenosa somministrata in 30 minuti (vedere paragrafo 6.6 per le modalità di diluizione).

La via sottocutanea è preferita nella maggior parte dei casi. Uno studio effettuato per somministrazione singola ha permesso di osservare che la somministrazione endovenosa può abbreviare la durata dell'effetto. Non è chiara la rilevanza clinica di questo dato in caso di somministrazione multipla. La scelta della via di somministrazione deve dipendere dalle condizioni cliniche individuali. Negli studi clinici randomizzati, è stata utilizzata per via sottocutanea una dose pari a 23 MUI (230 µg)/m<sup>2</sup>/die (4,0–8,4 µg/kg/die).

Il dosaggio giornaliero di filgrastim deve continuare fino a quando l'atteso nadir dei neutrofili non sia stato superato e questi non siano tornati ad un livello normale. Dopo chemioterapia standard per tumori solidi, linfomi e leucemia linfoide, la durata del trattamento richiesta per soddisfare questi criteri potrebbe raggiungere i 14 giorni. Dopo terapia di induzione e consolidamento per leucemia mieloide acuta la durata del trattamento può essere sostanzialmente più lunga (fino a 38 giorni) in funzione del tipo, della dose e dello schema di chemioterapia citotossica usati.

Nei pazienti sottoposti a chemioterapia citotossica, solitamente già 1-2 giorni dopo l'inizio della terapia con il filgrastim si riscontra un aumento, di natura transitoria, del numero dei neutrofili. Tuttavia, per ottenere una risposta terapeutica prolungata, la terapia con il filgrastim non deve essere interrotta prima del raggiungimento del nadir previsto e prima che la conta dei neutrofili sia ritornata a livelli normali. Pertanto si sconsiglia un'interruzione prematura della terapia con il filgrastim prima del raggiungimento del previsto nadir dei neutrofili.

#### Pazienti trattati con terapia mieloablattiva seguita da trapianto di midollo osseo

La dose iniziale raccomandata di filgrastim è di 1,0 MUI (10 µg)/kg/die somministrata in infusione endovenosa di 30 minuti o di 24 ore oppure 1,0 MUI (10 µg)/kg/die somministrata come infusione sottocutanea continua di 24 ore. Il filgrastim deve essere diluito in 20 ml di soluzione glucosata a 50 mg/ml (5%) (vedere paragrafo 6.6 per le modalità di diluizione).

La prima dose di filgrastim deve essere somministrata dopo almeno 24 ore dalla chemioterapia citotossica ed entro 24 ore dall'infusione di midollo osseo.

Una volta che il nadir dei neutrofili è stato superato, la dose giornaliera di filgrastim deve essere adattata alla risposta dei neutrofili, come riportato nella tabella seguente:

<b>Conta dei neutrofili</b>	<b>Aggiustamento della dose di filgrastim</b>
>1,0 x 10 <sup>9</sup> /l per 3 giorni consecutivi	Ridurre a 0,5 MUI (5 µg)/kg/die
Quindi, se CAN rimane > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l per altri 3 giorni consecutivi	Sospendere il filgrastim
Se CAN diminuisce a valori < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l durante il periodo di trattamento, la dose di filgrastim deve essere ripristinata in modo scalare in base alle indicazioni precedenti	

#### Per la mobilitazione delle PBPC in pazienti sottoposti a terapia mielosoppressiva o mieloablattiva seguita da trapianto autologo di cellule progenitrici del sangue periferico

Il dosaggio raccomandato di filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC quando usato da solo è di 1,0 MUI (10 µg)/kg/die in infusione sottocutanea continua di 24 ore o come singola iniezione sottocutanea giornaliera per 5-7 giorni consecutivi. Quando somministrato per infusione, il filgrastim deve essere diluito in 20 ml di soluzione glucosata a 50 mg/ml (5%) (vedere paragrafo 6.6 per le modalità di diluizione). Periodo di effettuazione della leucoferesi: 1 o 2 leucoferesi nei giorni 5 e 6 sono generalmente sufficienti. In altre circostanze possono rendersi necessarie ulteriori leucoferesi. La somministrazione di filgrastim deve essere mantenuta fino all'ultima leucoferesi.

La dose raccomandata di filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC dopo chemioterapia mielosoppressiva è di 0,5 MUI (5 µg)/kg/die somministrata giornalmente per iniezione sottocutanea a partire dal primo giorno successivo al completamento della chemioterapia, fino al superamento del nadir atteso dei neutrofili e fino al recupero di una conta normale degli stessi. La leucoferesi deve essere effettuata nel periodo in cui la CAN aumenta da  $< 0,5 \times 10^9/l$  a  $> 5,0 \times 10^9/l$ . Nei pazienti che non sono stati trattati con chemioterapia ad alte dosi è spesso sufficiente una sola leucoferesi. In altre circostanze, si raccomandano ulteriori leucoferesi.

#### Per la mobilizzazione delle PBPC in donatori sani prima del trapianto allogenico delle cellule progenitrici del sangue periferico

Per la mobilizzazione delle PBPC in donatori sani, il filgrastim deve essere somministrato per via sottocutanea alla dose di 1,0 MUI (10 µg)/kg/die per 4-5 giorni consecutivi. La leucoferesi deve essere iniziata il giorno 5 e deve proseguire fino al giorno 6, se necessario, al fine di raccogliere un numero di cellule CD34<sup>+</sup> pari a  $4 \times 10^6$  per kg di peso corporeo del ricevente.

#### Pazienti con neutropenia cronica grave (SGN)

##### *Neutropenia congenita*

La dose iniziale raccomandata è di 1,2 MUI (12 µg)/kg/die per via sottocutanea in dose singola o in dosi divise.

##### *Neutropenia idiopatica o ciclica*

La dose iniziale raccomandata è di 0,5 MUI (5 µg)/kg/die per via sottocutanea in dose singola o in dosi divise.

##### *Aggiustamento del dosaggio*

Il filgrastim deve essere somministrato quotidianamente per iniezione sottocutanea fino a quando venga raggiunta, e possa essere mantenuta, una conta dei neutrofili superiore a  $1,5 \times 10^9/l$ . Una volta ottenuta tale risposta, deve essere stabilita la dose minima efficace a mantenere questo livello. E' necessaria una somministrazione quotidiana a lungo termine per mantenere un conteggio dei neutrofili adeguato. Dopo una o due settimane di terapia, la dose iniziale può essere raddoppiata o dimezzata, in base alla risposta del paziente. Successivamente il dosaggio può essere aggiustato individualmente ogni 1 o 2 settimane, allo scopo di mantenere un conteggio medio dei neutrofili tra  $1,5 \times 10^9/l$  e  $10 \times 10^9/l$ . Uno schema più rapido di incremento progressivo può essere preso in considerazione nei pazienti che presentano infezioni gravi. Negli studi clinici, il 97% dei pazienti responsivi ha ottenuto una risposta completa a dosi fino a 2,4 MUI (24 µg)/ kg/die. La sicurezza a lungo termine della somministrazione di filgrastim a dosi maggiori di 2,4 MUI 24 µg/ kg/die in pazienti affetti da SNC non è stata stabilita.

#### Pazienti con infezione da HIV

##### *Per il recupero della neutropenia*

La dose iniziale raccomandata di filgrastim è di 0,1 MUI (1 µg)/kg/die, somministrata quotidianamente mediante iniezione sottocutanea con incrementi fino ad un massimo di 0,4 MUI (4 µg)/kg/die, fino al raggiungimento, e al mantenimento, di una conta dei neutrofili normale (CAN  $> 2,0 \times 10^9/l$ ). Negli studi clinici, più del 90% dei pazienti ha risposto a questi dosaggi, ottenendo il recupero della neutropenia in un periodo mediano di 2 giorni.

In un piccolo numero di pazienti (< 10%), sono state necessarie dosi fino a 1,0 MUI (10 µg)/kg/die per ottenere il recupero della neutropenia.

#### *Per il mantenimento di una conta dei neutrofili normali*

Una volta ottenuto il recupero della neutropenia, deve essere stabilita la dose minima efficace per mantenere una conta normale dei neutrofili. Si raccomanda un dosaggio iniziale a giorni alterni di 30 MUI (300 µg)/die per iniezione sottocutanea. Ulteriori aggiustamenti del dosaggio possono rendersi necessari, in base alla CAN del paziente, per mantenere una conta dei neutrofili > 2,0 x 10<sup>9</sup>/l. Negli studi clinici, sono stati necessari dosaggi di 30 MUI (300 µg)/die da 1 a 7 giorni alla settimana per mantenere una CAN > 2,0 x 10<sup>9</sup>/l, con una frequenza mediana di 3 giorni alla settimana. Possono essere necessarie somministrazioni a lungo termine per mantenere la CAN > 2,0 x 10<sup>9</sup>/l.

#### Popolazioni speciali

##### *Pazienti anziani*

Negli studi clinici con il filgrastim è stato incluso un piccolo numero di pazienti anziani, ma non sono stati eseguiti studi specifici per questo gruppo di soggetti; pertanto non è possibile raccomandare uno specifico schema posologico.

##### *Pazienti con compromissione renale o epatica*

Gli studi condotti con il filgrastim in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale o epatica, dimostrano che questa sostanza mostra un profilo farmacocinetico e farmacodinamico simile a quello osservato negli individui sani. Non è pertanto richiesto un aggiustamento del dosaggio in tali circostanze.

##### *Uso pediatrico nella SGN e nelle neoplasie*

Il 65% dei pazienti studiati nel programma di sperimentazioni sulla SGN aveva meno di 18 anni di età. L'efficacia del trattamento è risultata evidente per questa fascia di età, che comprendeva in maggioranza pazienti con neutropenia congenita. Non si sono osservate differenze nei profili di sicurezza dei pazienti pediatrici trattati per neutropenia cronica grave.

Dai dati degli studi clinici condotti su pazienti pediatrici risulta che la sicurezza e l'efficacia del filgrastim sono simili sia negli adulti che nei bambini trattati con chemioterapia citotossica.

Lo schema posologico per i pazienti pediatrici è quindi uguale a quello impiegato per gli adulti trattati con chemioterapia citotossica mielosoppressiva.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### Avvertenze speciali

Il filgrastim non deve essere utilizzato per aumentare la dose di chemioterapia citotossica oltre i dosaggi standard (vedere più avanti).

Il filgrastim non deve essere somministrato a pazienti con neutropenia congenita grave (sindrome di Kostman) portatori di anomalie citogenetiche (vedere più avanti).

##### Precauzioni speciali per i pazienti con leucemia mieloide acuta (AML)

##### *Crescita delle cellule tumorali*

Il fattore stimolante le colonie granulocitarie può favorire *in vitro* la crescita di cellule mieloidi; lo stesso effetto può essere riscontrato *in vitro* anche su alcune cellule non mieloidi.

La sicurezza e l'efficacia della somministrazione di filgrastim in pazienti affetti da sindrome mielodisplastica o leucemia mieloide cronica non sono state stabilite. Pertanto l'uso del filgrastim non è indicato in queste patologie. Deve essere prestata particolare attenzione nel distinguere la diagnosi di trasformazione blastica della leucemia mieloide cronica da quella di leucemia mieloide acuta.

Poichè per i pazienti affetti da AML secondaria sono disponibili dati limitati di sicurezza ed efficacia, il filgrastim deve essere somministrato con cautela.

La sicurezza e l'efficacia della somministrazione di filgrastim in pazienti affetti da AML di nuova diagnosi, con età inferiore a 55 anni ed un buon profilo citogenetico [t(8;21), t(15;17), e inv(16)], non sono state stabilite.

#### *Altre precauzioni speciali*

I pazienti affetti da osteoporosi in terapia continua con il filgrastim per un periodo superiore a 6 mesi, dovrebbero sottoporsi a controlli della densità ossea.

Dopo la somministrazione del G-CSF sono state riportati alcuni rari effetti indesiderati a livello polmonare, in particolare polmonite interstiziale. I pazienti con storia recente di infiltrati polmonari o polmonite sono maggiormente a rischio. L'insorgenza di sintomi polmonari come tosse, febbre e dispnea in associazione con evidenze radiologiche di infiltrati polmonari e deterioramento della funzionalità polmonare, possono rappresentare i segni preliminari della Sindrome da Sofferenza Respiratoria dell'Adulto (ARDS). In questi casi la terapia con il filgrastim deve essere interrotta ed è necessario intraprendere un trattamento idoneo.

#### *Precauzioni speciali in pazienti neoplastici*

##### *Leucocitosi*

Valori dei globuli bianchi uguali o superiori a  $100 \times 10^9/l$  sono stati osservati in meno del 5% dei pazienti trattati con il filgrastim a dosi superiori a 0,3 MUI/kg/die (3 µg/kg/die). Non sono stati riportati effetti indesiderati direttamente attribuibili a questo grado di leucocitosi. Comunque, in previsione dei rischi potenziali associati ad una marcata leucocitosi, il numero dei globuli bianchi deve essere controllato ad intervalli regolari durante la terapia con il filgrastim. Se la conta dei leucociti supera il valore di  $50 \times 10^9/l$  dopo il previsto nadir, la somministrazione di filgrastim deve essere interrotta immediatamente. Tuttavia, durante il periodo di mobilizzazione delle PBPC tramite filgrastim, è necessario interrompere la somministrazione del filgrastim o ridurre il suo dosaggio se la conta dei leucociti risulta  $> 70 \times 10^9/l$ .

##### *Rischi associati all'incremento delle dosi di chemioterapia*

E' necessario usare particolare cautela nel trattamento di pazienti con chemioterapia ad alte dosi, poiché non è stato dimostrato che questa condizioni un esito più favorevole della malattia tumorale, mentre l'intensificazione delle dosi di agenti chemioterapici possa portare ad un aumento della tossicità, che comprende effetti a livello cardiaco, polmonare, neurologico e dermatologico (consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto relativo agli specifici chemioterapici utilizzati).

Il trattamento con il solo filgrastim non evita l'insorgenza di trombocitopenia e anemia dovute alla chemioterapia mielosoppressiva. A seguito della possibilità di ricevere dosaggi più alti di chemioterapia (per es. dosaggi pieni secondo lo schema prescritto), il paziente può essere esposto ad un rischio maggiore di trombocitopenia ed anemia. Si raccomanda pertanto un regolare monitoraggio della conta piastrinica e dell'ematocrito. E' richiesta particolare attenzione durante la somministrazione di agenti chemioterapici, singoli o in combinazione, che possono causare trombocitopenia grave.

L'impiego delle PBPC mobilizzate dal filgrastim ha dimostrato di ridurre la gravità e la durata della trombocitopenia conseguente a chemioterapia mielosoppressiva o mieloablativa.

#### *Altre precauzioni speciali*

Gli effetti del filgrastim in pazienti con una sostanziale riduzione dei progenitori mieloidi non sono stati studiati. Il filgrastim agisce primariamente sui precursori dei neutrofili per esercitare il suo effetto di aumento della conta dei neutrofili. Pertanto, nei pazienti con un numero ridotto di precursori dei neutrofili (come quelli trattati con radioterapia o chemioterapia estensiva, o coloro con infiltrazione midollare da tumore) la risposta può essere minore.

Sono stati riferiti casi di malattia del trapianto verso l'ospite (GvHD) e di decesso di pazienti trattati con G-CSF a seguito di trapianto allogenico di midollo osseo (vedere paragrafo 5.1).

L'incremento dell'attività ematopoietica del midollo osseo in risposta alla terapia con il fattore di crescita è stato associato a positività transitoria dei reperti radiologici ossei. Ciò deve essere tenuto in considerazione quando si interpretano i risultati di tali immagini radiologiche.

#### Precauzioni speciali nei pazienti sottoposti a mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico.

##### *Mobilizzazione*

Non sono disponibili confronti prospettici randomizzati tra i due metodi raccomandati per la mobilizzazione (filgrastim da solo o in associazione a chemioterapia mielosoppressiva) nella stessa popolazione di pazienti. Il grado di variabilità tra singoli pazienti e test di laboratorio sulle cellule CD34<sup>+</sup> rende difficile il confronto diretto tra studi diversi. Risulta perciò difficile raccomandare un metodo ottimale. La scelta del metodo di mobilizzazione deve considerare per ogni singolo paziente gli obiettivi generali del trattamento.

##### *Precedente esposizione ad agenti citotossici*

I pazienti che sono stati sottoposti a terapia mielosoppressiva massiva, potrebbero ottenere una mobilizzazione delle PBPC non sufficiente a raggiungere la soglia cellulare minima raccomandata ( $2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> cellule/kg) o lo stesso grado di accelerazione del recupero delle piastrine.

Alcuni agenti citotossici mostrano una tossicità particolare sul pool delle cellule progenitrici ematopoietiche e possono influenzare negativamente la mobilizzazione dei progenitori. Farmaci quali melfalan, carmustina (BCNU) e carboplatino, se somministrati per periodi di tempo prolungati prima del tentativo di mobilizzare le cellule progenitrici, possono ridurre la loro successiva produzione. Tuttavia, la somministrazione concomitante di melfalan, carboplatino o BCNU con filgrastim si è dimostrata efficace per la mobilizzazione delle cellule progenitrici. Quando si prevede di effettuare un trapianto di cellule progenitrici del sangue periferico, è consigliabile programmare la procedura di mobilizzazione delle cellule staminali nella fase iniziale del trattamento. E' necessario porre particolare attenzione al numero di cellule progenitrici mobilizzate in tali pazienti prima della somministrazione della chemioterapia ad alte dosi. Se le produzioni di cellule dovessero rivelarsi inadeguate, secondo i criteri di valutazione precedentemente indicati, si devono prendere in considerazione trattamenti alternativi che non richiedano il supporto di cellule progenitrici.

##### *Valutazione delle produzioni di cellule progenitrici*

Nel valutare il numero di cellule progenitrici raccolte in pazienti trattati con il filgrastim, deve essere posta particolare attenzione al metodo di quantificazione. I risultati relativi al numero di cellule CD34<sup>+</sup> calcolato mediante citometria a flusso variano a seconda della metodologia specifica utilizzata e pertanto i numeri ricavati da studi condotti in laboratori diversi devono essere interpretati con cautela.

L'analisi statistica del rapporto tra il numero di cellule CD34<sup>+</sup> reinfuse e il tasso di recupero delle piastrine dopo chemioterapia ad alte dosi indica una relazione complessa ma continua.

La raccomandazione di una disponibilità minima di cellule CD34<sup>+</sup> pari a  $2,0 \times 10^6$  cellule/kg è basata sull'esperienza pubblicata che evidenzia una adeguata ricostituzione ematologica. Produzioni superiori al numero indicato sono correlate ad un recupero più rapido, mentre raccolte inferiori indicano un recupero più lento.

Precauzioni speciali nei donatori sani sottoposti a mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico

La mobilizzazione delle PBPC non determina un beneficio clinico diretto per i donatori sani, e deve essere considerata soltanto con l'obiettivo di un trapianto di cellule staminali allogeniche.

La mobilizzazione delle PBPC deve essere presa in considerazione solo in donatori che rientrano nei normali criteri, clinici e di laboratorio, di eleggibilità per la donazione di cellule staminali, ponendo particolare attenzione ai valori ematologici e alla presenza di malattie infettive.

La sicurezza e l'efficacia del filgrastim non sono state valutate in donatori sani con età < 16 anni o > 60 anni.

Una trombocitopenia transitoria (piastrine <  $100 \times 10^9/l$ ) è stata registrata dopo somministrazione di filgrastim e leucoferesi nel 35% dei soggetti studiati. Tra questi soggetti, si sono osservati due casi con piastrine <  $50 \times 10^9/l$ , che sono stati attribuiti alla procedura di leucoferesi.

Se fosse richiesta più di una leucoferesi, è necessario usare una particolare cautela nei donatori con piastrine <  $100 \times 10^9/l$  prima della leucoferesi; in generale, non si deve eseguire una aferesi se le piastrine sono <  $75 \times 10^9/l$ .

La leucoferesi non va eseguita anche nel caso di donatori in terapia con anticoagulanti o con alterazioni note dell'emostasi.

La somministrazione di filgrastim deve essere interrotta o il suo dosaggio deve essere ridotto se la conta dei leucociti raggiunge valori >  $70 \times 10^9/l$ .

I donatori che ricevono il G-CSF per la mobilizzazione delle PBPC devono essere monitorati fino alla normalizzazione dei parametri ematologici.

Dopo l'uso del G-CSF in donatori sani sono state osservate modificazioni citogeniche transitorie. Il significato di questi cambiamenti in termini di sviluppo di affezioni maligne ematologiche è sconosciuto. Il follow-up sulla sicurezza a lungo termine nei donatori è in corso. Il rischio di sviluppo di un clone di cellule mieloidi maligne non può essere escluso. Si raccomanda che il centro di aferesi esegua una sistematica registrazione e un controllo dei donatori di cellule staminali per almeno 10 anni, per assicurare il monitoraggio della sicurezza a lungo termine.

Dopo somministrazione del G-CSF, si sono verificati casi comuni ma generalmente asintomatici di splenomegalia e rarissimi casi di rottura della milza sia nei donatori sani che nei pazienti. Alcuni casi di rottura della milza si sono rivelati fatali. Pertanto, il volume della milza deve essere attentamente monitorato (per es. mediante esame clinico, ecografia). Si deve propendere per una diagnosi di rottura splenica nei donatori e/o pazienti che lamentano dolore nel quadrante addominale superiore sinistro o alla scapola.

Nel caso di donatori sani, sono stati riferiti casi molto rari di effetti indesiderati polmonari (emottisi, emorragia polmonare, infiltrazioni polmonari, dispnea e ipossia) nell'esperienza post-marketing. In caso di eventi avversi polmonari sospetti o confermati, si deve considerare di interrompere il trattamento con filgrastim e fornire l'assistenza medica necessaria.

Precauzioni speciali in pazienti che ricevono PBPC allogeniche mobilizzate con il filgrastim

I dati attuali indicano che le interazioni immunologiche tra la trasfusione di PBPC allogeniche e il ricevente possono essere associate ad un rischio maggiore di GvHD acuta e cronica in confronto al trapianto di midollo osseo.

Precauzioni speciali in pazienti con SGN

### *Conta delle cellule ematiche*

Le conte piastriniche devono essere monitorate attentamente, specialmente durante le prime settimane di terapia con il filgrastim. Si deve prendere in considerazione l'interruzione intermittente o la diminuzione della dose di filgrastim nei pazienti che sviluppano trombocitopenia, ovvero con piastrine costantemente inferiori a  $< 100.000/\text{mm}^3$ .

Possono verificarsi altre alterazioni del quadro ematologico, tra cui anemia ed incrementi transitori dei progenitori mieloidi, che richiedono un attento monitoraggio delle conte cellulari.

### *Trasformazione in leucemia o sindrome mielodisplastica*

E' necessario usare cautela nella diagnosi delle neutropenie croniche gravi, per distinguerle da altri disordini ematopoietici quali l'anemia aplastica, la mielodisplasia e la leucemia mieloide. Prima del trattamento si devono quindi effettuare conte complete differenziali delle cellule ematiche e conte piastriniche, associate ad una valutazione della morfologia del midollo osseo e del cariotipo.

E' stata osservata una bassa incidenza (approssimativamente il 3%) di sindromi mielodisplastiche (MDS) o leucemia in pazienti di studi clinici affetti da SGN trattati con il filgrastim. Tale evenienza è stata riportata solo in pazienti con neutropenia congenita. Le MDS e la leucemia rappresentano complicazioni naturali della malattia e la loro correlazione con la terapia a base di filgrastim è incerta. Circa il 12% dei pazienti che avevano valutazioni citogenetiche basali normali hanno riportato successivamente delle anomalie, compresa la monosomia 7, nel corso di ripetute valutazioni di routine. Se i pazienti con SGN sviluppano anomalie citogenetiche, è necessario soppesare attentamente i rischi e i benefici connessi al proseguimento della terapia con il filgrastim; la somministrazione di filgrastim deve essere interrotta se insorgono MDS o leucemia. Non è noto al momento se il trattamento a lungo termine dei pazienti con SGN possa predisporre tali soggetti ad anomalie citogenetiche, MDS o leucemia. Si raccomanda di effettuare nei pazienti esami morfologici e citogenetici del midollo osseo ad intervalli regolari (circa ogni 12 mesi).

### *Altre precauzioni speciali*

Le cause di neutropenia transitoria, come infezioni virali, devono essere escluse.

L'ingrossamento della milza rappresenta un effetto diretto del trattamento con il filgrastim. Negli studi si è osservato che il 31% dei pazienti presentava una splenomegalia palpabile. Incrementi del volume, misurati radiograficamente, sono stati riscontrati precocemente durante la terapia con il filgrastim, e tendevano ad un plateau. Si è osservato che le riduzioni della dose rallentano o bloccano la progressione della splenomegalia, mentre nel 3% dei pazienti è stata necessaria una splenectomia. Il volume della milza deve essere controllato regolarmente. La palpazione addominale dovrebbe essere sufficiente per rilevare incrementi anomali del volume splenico.

In un piccolo numero di pazienti si è verificata ematuria/proteinuria. È necessario quindi effettuare una regolare analisi delle urine allo scopo di monitorare tali eventi.

La sicurezza e l'efficacia del farmaco in neonati e pazienti con neutropenia autoimmune non sono state stabilite.

### *Precauzioni speciali in pazienti con infezione da HIV*

#### *Conta delle cellule ematiche*

La conta assoluta dei neutrofili (CAN) deve essere attentamente monitorata, specialmente durante le prime settimane di terapia con il filgrastim. Alcuni pazienti possono rispondere molto rapidamente e con un considerevole incremento della conta dei neutrofili alla dose iniziale di filgrastim. Si raccomanda di misurare quotidianamente la CAN durante i primi 2-3 giorni di somministrazione del filgrastim. Successivamente, si raccomanda la misurazione della CAN almeno due volte alla settimana per le prime due settimane, ed in seguito una volta alla settimana o a settimane alterne durante la terapia di mantenimento. Nel corso della somministrazione intermittente di filgrastim alla dose di 30 MUI (300 µg)/die, si possono verificare ampie fluttuazioni nel tempo della CAN del paziente. Per determinare il valore minimo o nadir della CAN di un paziente, si raccomanda di effettuare i prelievi

di sangue, per la misurazione della CAN, immediatamente prima di ogni somministrazione programmata di filgrastim.

#### *Rischi associati ad incrementi di dose dei farmaci mielosoppressivi*

Il trattamento con il filgrastim da solo non preclude l'insorgenza di trombocitopenia ed anemia dovute a farmaci mielosoppressivi. A seguito di possibili aumenti dei dosaggi o del numero di questi farmaci durante la terapia con il filgrastim, il paziente potrebbe essere esposto ad un rischio maggiore di sviluppare trombocitopenia ed anemia. Si raccomanda quindi un monitoraggio regolare della conta ematica (vedere sopra).

#### *Mielosoppressione causata da infezioni e neoplasie*

La neutropenia può essere dovuta ad infiltrazione midollare di infezioni opportunistiche, come per esempio quella dovuta a *Mycobacterium avium* complex o a neoplasie, come i linfomi. Nei pazienti con midollo osseo infiltrato da infezioni o neoplasie, si deve prendere in considerazione un'adeguata terapia della malattia di base, oltre alla somministrazione del filgrastim per il trattamento della neutropenia. Gli effetti del filgrastim sulla neutropenia dovuta ad infezioni o neoplasie infiltranti il midollo osseo non sono stati stabiliti.

#### Precauzioni speciali in presenza di anemia falciforme

Sono state riportate crisi di anemia falciforme, in alcuni casi con esito fatale, dopo l'uso del filgrastim in soggetti affetti da questa malattia. I medici devono quindi esercitare cautela durante la somministrazione del filgrastim in pazienti con anemia falciforme, valutando attentamente il rapporto rischi e benefici.

#### Eccipienti

Filgrastim ratiopharm contiene sorbitolo. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono usare questo farmaco.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

La sicurezza e l'efficacia del filgrastim somministrato nello stesso giorno della chemioterapia citotossica mielosoppressiva non sono state stabilite in modo definitivo. Dato che le cellule mieloidi in rapida divisione sono sensibili alla chemioterapia citotossica mielosoppressiva, si sconsiglia l'uso del filgrastim nelle 24 ore precedenti e successive alla chemioterapia. Dati preliminari su un piccolo numero di pazienti trattati contemporaneamente con filgrastim e 5-Fluorouracile indicano che la neutropenia può essere aggravata.

Le possibili interazioni con altri fattori di crescita ematopoietici e citochine non sono ancora state studiate in sperimentazioni cliniche.

Poichè il litio promuove il rilascio dei neutrofili, è probabile che potenzi l'effetto del filgrastim. Sebbene questa interazione non sia stata formalmente studiata, non vi è nessuna evidenza che possa essere dannosa.

### **4.6 Gravidanza e allattamento**

Non ci sono dati adeguati riguardo l'uso del filgrastim nelle donne in gravidanza. Esistono dati pubblicati in letteratura che dimostrano il passaggio transplacentare del filgrastim nelle donne in gravidanza. Studi negli animali hanno mostrato tossicità a livello riproduttivo (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli uomini è sconosciuto. Il filgrastim non dovrebbe essere usato in gravidanza, salvo evidente necessità.

Non è noto se il filgrastim sia escreto nel latte materno umano. L'escrezione del filgrastim nel latte non è stata studiata nell'animale. Pertanto la decisione se continuare/interrompere l'allattamento o

continuare/ interrompere la terapia con il filgrastim deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e quello della terapia con il filgrastim per la madre.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il filgrastim ha un'influenza minima o moderata sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari. Se il paziente avverte stanchezza, è necessaria cautela nella guida e nell'uso di macchinari

#### 4.8 Effetti indesiderati

Nel corso di studi clinici, 541 pazienti neoplastici e 188 volontari sani sono stati esposti al Filgrastim ratiopharm. Il profilo di sicurezza del Filgrastim ratiopharm osservato in questi studi clinici è risultato sovrapponibile a quello registrato per il prodotto di riferimento utilizzato in questi studi.

I seguenti effetti indesiderati, con relativa frequenza, sono stati osservati durante il trattamento con il filgrastim, sulla base dei dati pubblicati.

La valutazione della frequenza degli effetti indesiderati si basa sulla seguente scala:

Molto comune:	$\geq 1/10$
Comune:	$\geq 1/100, < 1/10$
Non comune:	$\geq 1/1000, < 1/100$
Raro:	$\geq 1/10000, < 1/1000$
Molto raro:	$< 1/10000$
Sconosciuto:	non può essere stimato dai dati disponibili

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine di gravità decrescente.

##### Pazienti neoplastici

Negli studi clinici il più frequente effetto indesiderato attribuibile al filgrastim alla dose raccomandata è stato il dolore muscoloscheletrico da lieve a moderato nel 10% dei pazienti e grave nel 3% dei soggetti. Il dolore muscoloscheletrico è normalmente controllabile con gli analgesici standard. Gli effetti indesiderati meno frequenti includono disturbi urinari, prevalentemente disuria da lieve a moderata.

Negli studi clinici randomizzati controllati verso placebo, il filgrastim non ha aumentato l'incidenza degli effetti indesiderati associati alla chemioterapia citotossica. Gli effetti indesiderati che si sono presentati con uguale frequenza nei pazienti trattati con filgrastim/chemioterapia e placebo/chemioterapia comprendono nausea e vomito, alopecia, diarrea, astenia, anoressia, mucositi, cefalea, tosse, rash cutaneo, dolore toracico, debolezza generalizzata, mal di gola, stipsi e dolore non specifico.

Con il filgrastim, alle dosi raccomandate, si sono verificati aumenti reversibili, dose-dipendenti e di solito di entità lieve o moderata di lattatodeidrogenasi (LDH), fosfatasi alcalina, acido urico sierico e gamma-glutamilttransferasi (GGT) rispettivamente nel 50%, 35%, 25%, e 10% circa dei pazienti trattati.

Occasionalmente si è osservata una riduzione transitoria della pressione sanguigna, che non ha richiesto trattamento clinico.

Sono stati riferiti casi di GvHD e di decesso di pazienti trattati con G-CSF a seguito di trapianto allogenico di midollo osseo (vedere paragrafo 5.1).

Disturbi vascolari, compresi sindrome veno-occlusiva e disturbi dell'omeostasi idrica, sono stati occasionalmente osservati nei pazienti trattati con alte dosi di chemioterapia seguita da trapianto autologo di midollo osseo. La relazione causale con il filgrastim non è stata determinata.

Casi molto rari di vasculite cutanea sono stati riportati in pazienti trattati con il filgrastim. Il meccanismo della vasculite nei pazienti in terapia con il filgrastim è sconosciuto.

E' stata riportata occasionalmente l'insorgenza della sindrome di Sweet (dermatosi febbrile acuta). Comunque, poichè una percentuale significativa di questi pazienti presentava una diagnosi di leucemia - una condizione che notoriamente è associata con la sindrome di Sweet - non è stata stabilita una relazione causale con il filgrastim.

In casi singoli si è osservata l'esacerbazione dell'artrite reumatoide.

Sono stati riferiti casi di pseudogotta in pazienti neoplastici trattati con filgrastim.

Rari effetti indesiderati a livello polmonare, quali polmonite interstiziale, edema polmonare e infiltrati polmonari sono stati riportati in alcuni casi, con esiti di insufficienza respiratoria o sindrome da sofferenza respiratoria dell'adulto (ARDS) che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni allergiche: reazioni di tipo allergico, comprese anafilassi, rash cutaneo, orticaria, angioedema, dispnea e ipotensione, verificatesi all'inizio o durante il trattamento, sono state riportate nei pazienti in trattamento con il filgrastim. In generale, le segnalazioni di tali reazioni sono state più comuni dopo somministrazione endovenosa. In alcuni casi, la ripresa della somministrazione ha comportato la ricomparsa dei sintomi, suggerendo così una relazione causale. La somministrazione del filgrastim deve essere definitivamente sospesa nei pazienti che mostrano reazioni allergiche gravi.

Casi isolati di crisi dell'anemia falciforme sono stati riportati in pazienti affetti da tale malattia. (vedere paragrafo 4.4).

<b>Organo-sistema coinvolto</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetto indesiderato</b>
<i>Disturbi metabolici e dell'alimentazione</i>	Molto comune	Elevati livelli di fosfatasi alcalina, LDH, acido urico
<i>Disturbi del sistema nervoso</i>	Comune	Cefalea
<i>Disturbi vascolari</i>	Raro	Disordini vascolari
<i>Disturbi respiratori, toracici e mediastinici</i>	Comune	Tosse, mal di gola
	Molto raro	Infiltrati polmonari
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	Molto comune	Nausea/Vomito
	Comune	Stipsi, anoressia, diarrea, mucositi
<i>Disturbi epatobiliari</i>	Molto comune	GGT elevate
<i>Alterazioni cutanee e del tessuto sottocutaneo</i>	Comune	Alopecia, rash cutaneo
	Molto raro	Sindrome di Sweet, vasculite cutanea
<i>Disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo</i>	Molto comune	Dolore toracico, dolore muscoloscheletrico
	Molto raro	Esacerbazione dell'artrite reumatoide
<i>Disturbi renali ed urinari</i>	Molto raro	Disfunzioni urinarie
<i>Disturbi generali relative alla sede di somministrazione</i>	Comune	Astenia, debolezza generalizzata
	Non comune	Dolore non specifico
	Molto raro	Reazione allergica

#### Mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico in donatori sani

L'effetto indesiderato più frequentemente riportato è stato il dolore muscoloscheletrico transitorio da lieve a moderato. E' stata riportata leucocitosi (leucociti >50 x 10<sup>9</sup>/l) nel 41% dei donatori e

trombocitopenia transitoria (piastrine < 100 x 10<sup>9</sup>/l) successiva alla somministrazione del filgrastim, mentre si è osservata leucoferesi nel 35% dei donatori.

Incrementi minori e transitori di fosfatasi alcalina, LDH, SGOT (transaminasi glutammico-ossalacetica sierica) e acido urico sono stati riportati in donatori sani in terapia con il filgrastim, senza però comportare conseguenze cliniche.

Molto raramente si è osservato un peggioramento dei sintomi artrici.

Sempre di rado sono stati riportati sintomi indicativi di reazioni allergiche gravi.

Negli studi su donatori di PBPC sono state registrate cefalee, ritenute correlate all'uso del filgrastim.

Casi comuni ma generalmente asintomatici di splenomegalia e casi rarissimi di rottura splenica sono stati osservati in donatori sani ed in pazienti dopo somministrazione del G-CSF (vedere paragrafo 4.4).

Nel caso di donatori sani, sono stati riferiti casi di eventi avversi polmonari (emottisi, emorragia polmonare, infiltrazioni polmonari, dispnea e ipossia) nell'esperienza post-marketing (vedere paragrafo 4.4).

<b>Organo-sistema coinvolto</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetto indesiderato</b>
<i>Alterazioni ematiche e del sistema linfatico</i>	Molto comune	Leucocitosi, trombocitopenia
	Non comune	Disturbi alla milza
<i>Disturbi del metabolismo e dell'alimentazione</i>	Comune	Elevati livelli di fosfatasi alcalina e LDH
	Non comune	Aumento delle SGOT, iperuricemia
<i>Disturbi del sistema nervoso</i>	Molto comune	Cefalea
<i>Disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo</i>	Molto comune	Dolore muscoloscheletrico
	Non comune	Esacerbazione dell'artrite reumatoide
<i>Disturbi generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Non comune	Reazione allergica grave

#### Pazienti con SGN

Sono stati riportati effetti indesiderati correlati alla terapia con il filgrastim in pazienti affetti da NCG, e per alcuni di questi la frequenza tende a diminuire con il tempo.

Gli effetti indesiderati più frequenti attribuibili al filgrastim sono stati dolore osseo e dolore muscoloscheletrico generalizzato.

Altri effetti indesiderati includono splenomegalia, che può essere progressiva in una minoranza di casi e trombocitopenia. Cefalea e diarrea sono state riportate subito dopo l'inizio della terapia con il filgrastim in meno del 10% dei pazienti. Sono state osservate anche anemia ed epistassi.

Sono stati osservati incrementi transitori, non associati a sintomi clinici, di acido urico, lattatodeidrogenasi e fosfatasi alcalina. Sono state inoltre riportate riduzioni transitorie e moderate della glicemia misurata non a digiuno.

Gli effetti indesiderati, possibilmente correlati alla somministrazione di filgrastim e generalmente riscontrabili in meno del 2% dei pazienti con NCG includevano reazioni a livello del sito di somministrazione, cefalea, epatomegalia, artralgia, alopecia, osteoporosi e rash.

Nel corso di somministrazione prolungata è stata osservata vasculite cutanea in 2% dei pazienti con NCG. In qualche raro caso si è notata proteinuria/ematuria.

<b>Organo-sistema coinvolto</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetto indesiderato</b>
<i>Alterazioni ematiche e del sistema linfatico</i>	Molto comune	Anemia, splenomegalia
	Comune	Trombocitopenia
	Non comune	Disturbi alla milza
<i>Disturbi metabolici e dell'alimentazione</i>	Molto comune	Diminuzione del livello di glucosio, elevati livelli di fosfatasi alcalina e LDH, iperuricemia
<i>Disturbi del sistema nervoso</i>	Comune	Cefalea
<i>Disturbi respiratori, toracici e mediastinici</i>	Molto comune	Epistassi
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	Comune	Diarrea
<i>Disturbi epatobiliari</i>	Comune	Epatomegalia
<i>Alterazioni cutanee e del tessuto sottocutaneo</i>	Comune	Alopecia, vasculite cutanea, dolore nel sito di somministrazione, rash
<i>Disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo</i>	Molto comune	Dolore muscoloscheletrico
	Comune	Osteoporosi
<i>Disturbi renali ed urinari</i>	Non comune	Ematuria, proteinuria

#### Pazienti con infezione da HIV

Negli studi clinici, gli unici effetti indesiderati considerati correlati alla somministrazione del filgrastim sono stati dolore muscoloscheletrico, dolore osseo principalmente da lieve a moderato e mialgia. L'incidenza di questi eventi è stata simile a quella riportata nei pazienti neoplastici.

E' stata riportata splenomegalia correlata alla terapia con il filgrastim in < 3% dei pazienti. In tutti i casi si è rivelata di entità da lieve a moderata all'esame fisico e a decorso benigno; nessun paziente ha avuto diagnosi di ipersplenismo e nessun paziente è stato sottoposto a splenectomia. Poiché la splenomegalia rappresenta un evento comune nei pazienti con infezione da HIV ed è presente a vari livelli nella maggior parte dei pazienti con AIDS, la relazione con la somministrazione del filgrastim non è chiara.

<b>Organo-sistema coinvolto</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetto indesiderato</b>
<i>Alterazioni ematiche e del sistema linfatico</i>	Comune	Disturbi alla milza
<i>Disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo</i>	Molto comune	Dolore muscoloscheletrico

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

L'interruzione del trattamento con il filgrastim provoca generalmente la diminuzione del 50% del numero dei neutrofili circolanti entro 1 o 2 giorni, con un ritorno a livelli normali in 1-7 giorni.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Fattore stimolante le colonie, codice ATC: L03AA02

Il G-CSF umano è una glicoproteina che regola la produzione e il rilascio di neutrofili funzionali dal midollo osseo. Filgrastim ratiopharm, che contiene r-metHuG-CSF (filgrastim), induce un notevole aumento del numero dei neutrofili periferici entro 24 ore, con un incremento minore dei monociti. In alcuni pazienti affetti da SGN, il filgrastim può inoltre indurre un aumento minore del numero degli eosinofili e dei basofili circolanti rispetto ai valori basali; alcuni di questi pazienti possono presentare eosinofilia o basofilia già prima del trattamento. L'aumento del numero dei neutrofili è dose-dipendente nell'ambito posologico raccomandato. I neutrofili prodotti in risposta al filgrastim mostrano una funzionalità normale o aumentata, come dimostrato da tests sulla chemiotassi e sulle proprietà fagocitarie. Al termine del trattamento con il filgrastim, il numero dei neutrofili circolanti diminuisce del 50% entro 1-2 giorni, tornando a livelli normali in 1-7 giorni.

L'uso del filgrastim in pazienti che sono stati sottoposti a chemioterapia citotossica induce una significativa riduzione dell'incidenza, della gravità e della durata della neutropenia e della neutropenia febbrile. Il trattamento con il filgrastim riduce significativamente la durata della neutropenia febbrile, del trattamento antibiotico e dell'ospedalizzazione dopo chemioterapia di induzione per leucemia mieloide acuta o terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo. L'incidenza di febbre e di infezioni documentate non ha mostrato riduzione in entrambe queste aree. La durata della febbre non si è ridotta dopo terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo.

L'impiego del filgrastim da solo o dopo chemioterapia è in grado di mobilitare le cellule progenitrici emopoietiche del sangue periferico. Queste cellule autologhe progenitrici del sangue periferico (PBPC) possono essere raccolte e reinfuse dopo terapia citotossica ad alte dosi, in alternativa o in aggiunta al trapianto di midollo osseo. L'infusione di PBPC accelera il recupero emopoietico riducendo la durata del rischio di complicazioni emorragiche e la necessità di trasfusioni di piastrine.

I pazienti che hanno ricevuto cellule allogeniche progenitrici del sangue periferico mobilizzate con il filgrastim, hanno mostrato un recupero ematologico significativamente più rapido; questo ha portato ad una significativa diminuzione nel tempo di recupero delle piastrine, senza supporti aggiuntivi, in confronto al trapianto allogenico di midollo osseo.

Uno studio retrospettivo europeo sull'utilizzo del G-CSF a seguito di trapianto allogenico di midollo osseo in pazienti affetti da leucemie acute ha indicato un aumento del rischio di GvHD, di mortalità correlata al trattamento (TRM) e di mortalità a seguito della somministrazione del G-CSF. In uno studio retrospettivo internazionale condotto su pazienti affetti da leucemie mieloidi acute e croniche, non è stato riscontrato alcun effetto sul rischio di GvHD, TRM e di mortalità. Una meta analisi di studi sui trapianti allogenici, comprendente i risultati di nove studi prospettici randomizzati, 8 studi retrospettivi e 1 studio caso-controllo, non ha segnalato effetti sul rischio di GvHD acuta o cronica o di mortalità precoce correlata al trattamento.

**Rischio relativo (IC: 95%) di GvHD e TRM conseguente al trattamento con il G-CSF a seguito di trapianto allogenico di midollo osseo**

Pubblicazione	Periodo dello studio	N	GvHD acuta di grado II-IV	GvHD cronica	TRM
Meta analisi (2003)	1986- 2001a	1.198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Studio retrospettivo europeo (2004)	1992-2002b	1.789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Studio retrospettivo internazionale (2006)	1995-2000b	2.110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

<sup>a</sup>L'analisi comprende studi che prevedono il trapianto di midollo osseo durante questo periodo; alcuni studi hanno utilizzato la proteina GM-CSF (fattore stimolante le colonie di granulociti-macrofagi)  
L'analisi comprende pazienti che hanno subito il trapianto di midollo osseo durante questo periodo

Prima del trapianto allogenico di PBPC, l'uso del filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC in donatori sani ha permesso, nella maggior parte dei donatori dopo due leucoferesi, la raccolta di  $4 \times 10^6$  cellule CD34<sup>+</sup> per kg di peso corporeo del ricevente. I donatori sani ricevono una dose di 10 µg/kg/die, somministrata per via sottocutanea per 4-5 giorni consecutivi.

L'uso del filgrastim in pazienti pediatrici o adulti con neutropenia cronica grave (NCG) (neutropenia congenita grave, ciclica o idiopatica) induce un incremento prolungato della conta assoluta dei neutrofili nel sangue periferico ed una riduzione degli episodi infettivi e degli eventi correlati.

L'utilizzo del filgrastim in pazienti con infezione da HIV mantiene la conta dei neutrofili a livelli normali, permettendo così la somministrazione di farmaci antivirali e/o mielosoppressivi ai dosaggi programmati. Non esistono evidenze che comprovino che i pazienti con infezione da HIV trattati con il filgrastim registrino un incremento della replicazione dell'HIV.

Come con altri fattori di crescita emopoietici, il G-CSF ha mostrato proprietà *in vitro* stimolanti sulle cellule endoteliali umane.

L'efficacia e la sicurezza del Filgrastim ratiopharm sono state valutate in studi randomizzati, controllati e di fase III in pazienti con tumore al seno, tumore al polmone e Linfoma Non-Hodgkin. Non si sono evidenziate differenze apprezzabili tra Filgrastim ratiopharm e il prodotto di riferimento per quel che concerne la durata della neutropenia grave e l'incidenza della neutropenia febbrile.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Studi randomizzati, in singolo-cieco, in dose singola con disegno crossover condotti su 196 volontari sani hanno mostrato che il profilo farmacocinetico del Filgrastim ratiopharm risultava comparabile a quello del prodotto di riferimento dopo somministrazione sottocutanea ed endovenosa.

La clearance del filgrastim ha mostrato di seguire una farmacocinetica di primo ordine sia dopo somministrazione sottocutanea che endovenosa. L'emivita di eliminazione del filgrastim è di circa 3,5 ore, con una velocità di clearance pari a circa 0,6 ml/min/kg. L'infusione continua con il filgrastim per un periodo fino a 28 giorni in pazienti sottoposti a trapianto autologo di midollo osseo, non ha evidenziato accumulo del farmaco ed ha mostrato un'emivita di eliminazione comparabile. Esiste una correlazione lineare positiva tra la dose e la concentrazione plasmatica del filgrastim, somministrato sia per via sottocutanea che endovenosa. A seguito della somministrazione sottocutanea delle dosi raccomandate, le concentrazioni sieriche si sono mantenute al di sopra di 10 ng/ml per 8-16 ore. Il volume di distribuzione nel sangue è di circa 150 ml/kg.

Nei pazienti neoplastici, il profilo farmacocinetico del Filgrastim ratiopharm e del prodotto di riferimento è risultato comparabile sia dopo somministrazione sottocutanea singola che ripetuta.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di *safety pharmacology*, genotossicità e tolleranza locale.

I dati preclinici derivanti da studi convenzionali sulla tossicità a dosi ripetute rivelano gli effetti farmacologici attesi, compresi aumenti del numero dei leucociti, iperplasia mieloide a livello del midollo osseo, emopoiesi extramidollare e splenomegalia.

Non sono stati osservati effetti sulla fertilità dei ratti maschi e femmine o sulla gestazione nei ratti. Non ci sono dati provenienti da studi condotti su ratti e conigli che depongano per una teratogenicità del filgrastim. Nei conigli si è osservata una maggiore incidenza di perdita degli embrioni, sebbene non siano state notate malformazioni.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acido acetico glaciale  
Sodio idrossido  
Sorbitolo (E420)  
Polisorbato 80  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Filgrastim ratiopharm non deve essere diluito con soluzioni saline.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri farmaci, tranne quelli citati nel paragrafo 6.6.

Il filgrastim diluito può essere adsorbito da materiali in vetro e plastica, tranne se diluito, come menzionato nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

Dopo la diluizione: la stabilità chimica e fisica della soluzione diluita per infusione è stata dimostrata per 24 ore a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero superare le 24 ore a temperatura compresa tra 2°C e 8°C, a meno che la diluizione avvenga in condizioni asettiche controllate e convalidate.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Per quanto riguarda le condizioni di conservazione del medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Siringa pre-riempita in vetro tipo I con ago in acciaio inossidabile permanentemente attaccato.

Confezioni contenenti 1, 5 o 10 siringhe pre-riempite con 0,5 ml di soluzione iniettabile o per infusione o confezioni multiple contenenti 10 (2 confezioni da 5) siringhe pre-riempite con 0,5 ml di soluzione iniettabile o per infusione.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

In caso di necessità, Filgrastim ratiopharm può essere diluito in soluzione glucosata per infusione a 50 mg/ml (5%).

Diluizioni con concentrazione finale inferiore a 0,2 MUI (2 µg) per ml non sono raccomandate in nessuna circostanza.

La soluzione deve essere ispezionata visualmente prima dell'uso. Possono essere utilizzate solo soluzioni limpide e senza particelle.

Per i pazienti trattati con il filgrastim diluito ad una concentrazione inferiore a 1,5 MUI (15 µg) per ml, si deve aggiungere albumina umana sierica (HSA) fino alla concentrazione finale di 2 mg/ml.

Esempio: In un volume finale da iniettare pari a 20 ml, dosi totali di filgrastim inferiori a 30 MUI (300 µg) devono essere somministrati aggiungendo 0,2 ml di soluzione di albumina umana a 200 mg/ml (20%).

Filgrastim ratiopharm diluito in soluzione glucosata a 50 mg/ml (5%) è compatibile con il vetro e con numerose materie plastiche compresi PVC, poliolefina (un copolimero del polipropilene e del polietilene) e polipropilene.

Filgrastim ratiopharm non contiene conservanti. In vista di un possibile rischio di contaminazione microbica, le siringhe di Filgrastim ratiopharm sono solamente monouso.

L'esposizione accidentale a temperature gelide non influenza negativamente la stabilità del Filgrastim ratiopharm

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
D-89079 Ulm  
Germania  
info@ratiopharm.de

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/08/449/001  
EU/1/08/449/002  
EU/1/08/449/003  
EU/1/08/449/004

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 15 Settembre 2008

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicinale non più autorizzato

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Filgrastim ratiopharm 48 MUI/0,8 ml soluzione iniettabile o per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione iniettabile o per infusione contiene 60 milioni di unità internazionali [MUI] (600 µg) di filgrastim

Ogni siringa preriempita contiene 48 MUI (480 µg) di filgrastim in 0,8 ml di soluzione iniettabile o per infusione.

Il filgrastim (fattore ricombinante umano metioninico stimolante le colonie granulocitarie) viene prodotto in *Escherichia coli* K802 con tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipienti: ogni ml di soluzione contiene 50 mg di sorbitolo.  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile o per infusione

Soluzione limpida, incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Filgrastim ratiopharm è indicato per la riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per affezioni maligne (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche) e per la riduzione della durata della neutropenia in pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo considerati a maggior rischio di neutropenia grave prolungata. La sicurezza e l'efficacia del filgrastim sono simili negli adulti e nei bambini trattati con chemioterapia citotossica.

Filgrastim ratiopharm è indicato per la mobilitazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC).

In pazienti, bambini o adulti, con neutropenia grave congenita, ciclica o idiopatica, con una conta assoluta di neutrofili (CAN)  $\leq 0,5 \times 10^9/l$ , e una storia di infezioni gravi o ricorrenti, una somministrazione a lungo termine di Filgrastim ratiopharm è indicata per incrementare la conta dei neutrofili e per ridurre l'incidenza e la durata delle complicanze correlate all'infezione.

Filgrastim ratiopharm è indicato per il trattamento della neutropenia persistente (CAN minore o uguale a  $1,0 \times 10^9/l$ ) in pazienti con infezione da HIV avanzata, per ridurre il rischio di infezioni batteriche quando non siano appropriate altre opzioni per controllare la neutropenia.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Requisiti speciali

La terapia con il filgrastim deve essere effettuata solo in collaborazione con centri oncologici con esperienza nel trattamento con il fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF) e in ematologia, e dotati delle necessarie attrezzature diagnostiche. Le procedure di mobilitazione e di aferesi devono

essere effettuate in collaborazione con centri ematologici ed oncologici con adeguata esperienza in questo campo, dove il monitoraggio delle cellule progenitrici emopoietiche possa essere correttamente effettuato.

#### Chemioterapia citotossica standard

La dose raccomandata di filgrastim è di 0,5 MUI (5 µg)/kg/die. La prima dose di filgrastim non deve essere somministrata prima di 24 ore dal termine della chemioterapia citotossica. Il filgrastim può essere somministrato quotidianamente tramite iniezione sottocutanea oppure diluito in soluzione glucosata a 50 mg/ml (5%) come infusione endovenosa somministrata in 30 minuti (vedere paragrafo 6.6 per le modalità di diluizione).

La via sottocutanea è preferita nella maggior parte dei casi. Uno studio effettuato per somministrazione singola ha permesso di osservare che la somministrazione endovenosa può abbreviare la durata dell'effetto. Non è chiara la rilevanza clinica di questo dato in caso di somministrazione multipla. La scelta della via di somministrazione deve dipendere dalle condizioni cliniche individuali. Negli studi clinici randomizzati, è stata utilizzata per via sottocutanea una dose pari a 23 MUI (230 µg)/m<sup>2</sup>/die (4,0–8,4 µg/kg/die).

Il dosaggio giornaliero di filgrastim deve continuare fino a quando l'atteso nadir dei neutrofili non sia stato superato e questi non siano tornati ad un livello normale. Dopo chemioterapia standard per tumori solidi, linfomi e leucemia linfoide, la durata del trattamento richiesta per soddisfare questi criteri potrebbe raggiungere i 14 giorni. Dopo terapia di induzione e consolidamento per leucemia mieloide acuta la durata del trattamento può essere sostanzialmente più lunga (fino a 38 giorni) in funzione del tipo, della dose e dello schema di chemioterapia citotossica usati.

Nei pazienti sottoposti a chemioterapia citotossica, solitamente già 1-2 giorni dopo l'inizio della terapia con il filgrastim si riscontra un aumento, di natura transitoria, del numero dei neutrofili. Tuttavia, per ottenere una risposta terapeutica prolungata, la terapia con il filgrastim non deve essere interrotta prima del raggiungimento del nadir previsto e prima che la conta dei neutrofili sia ritornata a livelli normali. Pertanto si sconsiglia un'interruzione prematura della terapia con il filgrastim prima del raggiungimento del previsto nadir dei neutrofili.

#### Pazienti trattati con terapia mieloablattiva seguita da trapianto di midollo osseo

La dose iniziale raccomandata di filgrastim è di 1,0 MUI (10 µg)/kg/die somministrata in infusione endovenosa di 30 minuti o di 24 ore oppure 1,0 MUI (10 µg)/kg/die somministrata come infusione sottocutanea continua di 24 ore. Il filgrastim deve essere diluito in 20 ml di soluzione glucosata a 50 mg/ml (5%) (vedere paragrafo 6.6 per le modalità di diluizione).

La prima dose di filgrastim deve essere somministrata dopo almeno 24 ore dalla chemioterapia citotossica ed entro 24 ore dall'infusione di midollo osseo.

Una volta che il nadir dei neutrofili è stato superato, la dose giornaliera di filgrastim deve essere adattata alla risposta dei neutrofili, come riportato nella tabella seguente:

<b>Conta dei neutrofili</b>	<b>Aggiustamento della dose di filgrastim</b>
>1,0 x 10 <sup>9</sup> /l per 3 giorni consecutivi	Ridurre a 0,5 MUI (5 µg)/kg/die
Quindi, se CAN rimane > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l per altri 3 giorni consecutivi	Sospendere il filgrastim
Se CAN diminuisce a valori < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l durante il periodo di trattamento, la dose di filgrastim deve essere ripristinata in modo scalare in base alle indicazioni precedenti	

#### Per la mobilitazione delle PBPC in pazienti sottoposti a terapia mielosoppressiva o mieloablattiva seguita da trapianto autologo di cellule progenitrici del sangue periferico

Il dosaggio raccomandato di filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC quando usato da solo è di 1,0 MUI (10 µg)/kg/die in infusione sottocutanea continua di 24 ore o come singola iniezione sottocutanea giornaliera per 5-7 giorni consecutivi. Quando somministrato per infusione, il filgrastim deve essere diluito in 20 ml di soluzione glucosata a 50 mg/ml (5%) (vedere paragrafo 6.6 per le modalità di diluizione). Periodo di effettuazione della leucoferesi: 1 o 2 leucoferesi nei giorni 5 e 6 sono generalmente sufficienti. In altre circostanze possono rendersi necessarie ulteriori leucoferesi. La somministrazione di filgrastim deve essere mantenuta fino all'ultima leucoferesi.

La dose raccomandata di filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC dopo chemioterapia mielosoppressiva è di 0,5 MUI (5 µg)/kg/die somministrata giornalmente per iniezione sottocutanea a partire dal primo giorno successivo al completamento della chemioterapia, fino al superamento del nadir atteso dei neutrofili e fino al recupero di una conta normale degli stessi. La leucoferesi deve essere effettuata nel periodo in cui la CAN aumenta da  $< 0,5 \times 10^9/l$  a  $> 5,0 \times 10^9/l$ . Nei pazienti che non sono stati trattati con chemioterapia ad alte dosi è spesso sufficiente una sola leucoferesi. In altre circostanze, si raccomandano ulteriori leucoferesi.

#### Per la mobilizzazione delle PBPC in donatori sani prima del trapianto allogenico delle cellule progenitrici del sangue periferico

Per la mobilizzazione delle PBPC in donatori sani, il filgrastim deve essere somministrato per via sottocutanea alla dose di 1,0 MUI (10 µg)/kg/die per 4-5 giorni consecutivi. La leucoferesi deve essere iniziata il giorno 5 e deve proseguire fino al giorno 6, se necessario, al fine di raccogliere un numero di cellule CD34<sup>+</sup> pari a  $4 \times 10^6$  per kg di peso corporeo del ricevente.

#### Pazienti con neutropenia cronica grave (SGN)

##### *Neutropenia congenita*

La dose iniziale raccomandata è di 1,2 MUI (12 µg)/kg/die per via sottocutanea in dose singola o in dosi divise.

##### *Neutropenia idiopatica o ciclica*

La dose iniziale raccomandata è di 0,5 MUI (5 µg)/kg/die per via sottocutanea in dose singola o in dosi divise.

##### *Aggiustamento del dosaggio*

Il filgrastim deve essere somministrato quotidianamente per iniezione sottocutanea fino a quando venga raggiunta, e possa essere mantenuta, una conta dei neutrofili superiore a  $1,5 \times 10^9/l$ . Una volta ottenuta tale risposta, deve essere stabilita la dose minima efficace a mantenere questo livello. E' necessaria una somministrazione quotidiana a lungo termine per mantenere un conteggio dei neutrofili adeguato. Dopo una o due settimane di terapia, la dose iniziale può essere raddoppiata o dimezzata, in base alla risposta del paziente. Successivamente il dosaggio può essere aggiustato individualmente ogni 1 o 2 settimane, allo scopo di mantenere un conteggio medio dei neutrofili tra  $1,5 \times 10^9/l$  e  $10 \times 10^9/l$ . Uno schema più rapido di incremento progressivo può essere preso in considerazione nei pazienti che presentano infezioni gravi. Negli studi clinici, il 97% dei pazienti responsivi ha ottenuto una risposta completa a dosi fino a 2,4 MUI (24 µg)/kg/die. La sicurezza a lungo termine della somministrazione di filgrastim a dosi maggiori di 2,4 MUI (24 µg)/kg/die in pazienti affetti da SNC non è stata stabilita.

#### Pazienti con infezione da HIV

##### *Per il recupero della neutropenia*

La dose iniziale raccomandata di filgrastim è di 0,1 MUI (1 µg)/kg/die, somministrata quotidianamente mediante iniezione sottocutanea con incrementi fino ad un massimo di 0,4 MUI (4 µg)/kg/die, fino al raggiungimento, e al mantenimento, di una conta dei neutrofili normale (CAN  $> 2,0 \times 10^9/l$ ). Negli studi clinici, più del 90% dei pazienti ha risposto a questi dosaggi, ottenendo il recupero della neutropenia in un periodo mediano di 2 giorni.

In un piccolo numero di pazienti (< 10%), sono state necessarie dosi fino a 1,0 MUI (10 µg)/kg/die per ottenere il recupero della neutropenia.

#### *Per il mantenimento di una conta dei neutrofili normali*

Una volta ottenuto il recupero della neutropenia, deve essere stabilita la dose minima efficace per mantenere una conta normale dei neutrofili. Si raccomanda un dosaggio iniziale a giorni alterni di 30 MUI (300 µg)/die per iniezione sottocutanea. Ulteriori aggiustamenti del dosaggio possono rendersi necessari, in base alla CAN del paziente, per mantenere una conta dei neutrofili > 2,0 x 10<sup>9</sup>/l. Negli studi clinici, sono stati necessari dosaggi di 30 MUI (300 µg)/die da 1 a 7 giorni alla settimana per mantenere una CAN > 2,0 x 10<sup>9</sup>/l, con una frequenza mediana di 3 giorni alla settimana. Possono essere necessarie somministrazioni a lungo termine per mantenere la CAN > 2,0 x 10<sup>9</sup>/l.

#### Popolazioni speciali

##### *Pazienti anziani*

Negli studi clinici con il filgrastim è stato incluso un piccolo numero di pazienti anziani, ma non sono stati eseguiti studi specifici per questo gruppo di soggetti; pertanto non è possibile raccomandare uno specifico schema posologico.

##### *Pazienti con compromissione renale o epatica*

Gli studi condotti con il filgrastim in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale o epatica, dimostrano che questa sostanza mostra un profilo farmacocinetico e farmacodinamico simile a quello osservato negli individui sani. Non è pertanto richiesto un aggiustamento del dosaggio in tali circostanze.

##### *Uso pediatrico nella SGN e nelle neoplasie*

Il 65% dei pazienti studiati nel programma di sperimentazioni sulla SGN aveva meno di 18 anni di età. L'efficacia del trattamento è risultata evidente per questa fascia di età, che comprendeva in maggioranza pazienti con neutropenia congenita. Non si sono osservate differenze nei profili di sicurezza dei pazienti pediatrici trattati per neutropenia cronica grave.

Dai dati degli studi clinici condotti su pazienti pediatrici risulta che la sicurezza e l'efficacia del filgrastim sono simili sia negli adulti che nei bambini trattati con chemioterapia citotossica.

Lo schema posologico per i pazienti pediatrici è quindi uguale a quello impiegato per gli adulti trattati con chemioterapia citotossica mielosoppressiva.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### Avvertenze speciali

Il filgrastim non deve essere utilizzato per aumentare la dose di chemioterapia citotossica oltre i dosaggi standard (vedere più avanti).

Il filgrastim non deve essere somministrato a pazienti con neutropenia congenita grave (sindrome di Kostman) portatori di anomalie citogenetiche (vedere più avanti).

##### Precauzioni speciali per i pazienti con leucemia mieloide acuta (AML)

##### *Crescita delle cellule tumorali*

Il fattore stimolante le colonie granulocitarie può favorire *in vitro* la crescita di cellule mieloidi; lo stesso effetto può essere riscontrato *in vitro* anche su alcune cellule non mieloidi.

La sicurezza e l'efficacia della somministrazione di filgrastim in pazienti affetti da sindrome mielodisplastica o leucemia mieloide cronica non sono state stabilite. Pertanto l'uso del filgrastim non è indicato in queste patologie. Deve essere prestata particolare attenzione nel distinguere la diagnosi di trasformazione blastica della leucemia mieloide cronica da quella di leucemia mieloide acuta.

Poichè per i pazienti affetti da AML secondaria sono disponibili dati limitati di sicurezza ed efficacia, il filgrastim deve essere somministrato con cautela.

La sicurezza e l'efficacia della somministrazione di filgrastim in pazienti affetti da AML di nuova diagnosi, con età inferiore a 55 anni ed un buon profilo citogenetico [t(8;21), t(15;17), e inv(16)], non sono state stabilite.

#### *Altre precauzioni speciali*

I pazienti affetti da osteoporosi in terapia continua con il filgrastim per un periodo superiore a 6 mesi, dovrebbero sottoporsi a controlli della densità ossea.

Dopo la somministrazione del G-CSF sono state riportati alcuni rari effetti indesiderati a livello polmonare, in particolare polmonite interstiziale. I pazienti con storia recente di infiltrati polmonari o polmonite sono maggiormente a rischio. L'insorgenza di sintomi polmonari come tosse, febbre e dispnea in associazione con evidenze radiologiche di infiltrati polmonari e deterioramento della funzionalità polmonare, possono rappresentare i segni preliminari della Sindrome da Sofferenza Respiratoria dell'Adulto (ARDS). In questi casi la terapia con il filgrastim deve essere interrotta ed è necessario intraprendere un trattamento idoneo.

#### *Precauzioni speciali in pazienti neoplastici*

##### *Leucocitosi*

Valori dei globuli bianchi uguali o superiori a  $100 \times 10^9/l$  sono stati osservati in meno del 5% dei pazienti trattati con il filgrastim a dosi superiori a 0,3 MUI/kg/die (3 µg/kg/die). Non sono stati riportati effetti indesiderati direttamente attribuibili a questo grado di leucocitosi. Comunque, in previsione dei rischi potenziali associati ad una marcata leucocitosi, il numero dei globuli bianchi deve essere controllato ad intervalli regolari durante la terapia con il filgrastim. Se la conta dei leucociti supera il valore di  $50 \times 10^9/l$  dopo il previsto nadir, la somministrazione di filgrastim deve essere interrotta immediatamente. Tuttavia, durante il periodo di mobilizzazione delle PBPC tramite filgrastim, è necessario interrompere la somministrazione del filgrastim o ridurre il suo dosaggio se la conta dei leucociti risulta  $> 70 \times 10^9/l$ .

##### *Rischi associati all'incremento delle dosi di chemioterapia*

E' necessario usare particolare cautela nel trattamento di pazienti con chemioterapia ad alte dosi, poiché non è stato dimostrato che questa condizioni un esito più favorevole della malattia tumorale, mentre l'intensificazione delle dosi di agenti chemioterapici possa portare ad un aumento della tossicità, che comprende effetti a livello cardiaco, polmonare, neurologico e dermatologico (consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto relativo agli specifici chemioterapici utilizzati).

Il trattamento con il solo filgrastim non evita l'insorgenza di trombocitopenia e anemia dovute alla chemioterapia mielosoppressiva. A seguito della possibilità di ricevere dosaggi più alti di chemioterapia (per es. dosaggi pieni secondo lo schema prescritto), il paziente può essere esposto ad un rischio maggiore di trombocitopenia ed anemia. Si raccomanda pertanto un regolare monitoraggio della conta piastrinica e dell'ematocrito. E' richiesta particolare attenzione durante la somministrazione di agenti chemioterapici, singoli o in combinazione, che possono causare trombocitopenia grave.

L'impiego delle PBPC mobilizzate dal filgrastim ha dimostrato di ridurre la gravità e la durata della trombocitopenia conseguente a chemioterapia mielosoppressiva o mieloablativa.

#### *Altre precauzioni speciali*

Gli effetti del filgrastim in pazienti con una sostanziale riduzione dei progenitori mieloidi non sono stati studiati. Il filgrastim agisce primariamente sui precursori dei neutrofili per esercitare il suo effetto di aumento della conta dei neutrofili. Pertanto, nei pazienti con un numero ridotto di precursori dei neutrofili (come quelli trattati con radioterapia o chemioterapia estensiva, o coloro con infiltrazione midollare da tumore) la risposta può essere minore.

Sono stati riferiti casi di malattia del trapianto verso l'ospite (GvHD) e di decesso di pazienti trattati con G-CSF a seguito di trapianto allogenico di midollo osseo (vedere paragrafo 5.1).

L'incremento dell'attività ematopoietica del midollo osseo in risposta alla terapia con il fattore di crescita è stato associato a positività transitoria dei reperti radiologici ossei. Ciò deve essere tenuto in considerazione quando si interpretano i risultati di tali immagini radiologiche.

#### Precauzioni speciali nei pazienti sottoposti a mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico.

##### *Mobilizzazione*

Non sono disponibili confronti prospettici randomizzati tra i due metodi raccomandati per la mobilizzazione (filgrastim da solo o in associazione a chemioterapia mielosoppressiva) nella stessa popolazione di pazienti. Il grado di variabilità tra singoli pazienti e test di laboratorio sulle cellule CD34<sup>+</sup> rende difficile il confronto diretto tra studi diversi. Risulta perciò difficile raccomandare un metodo ottimale. La scelta del metodo di mobilizzazione deve considerare per ogni singolo paziente gli obiettivi generali del trattamento.

##### *Precedente esposizione ad agenti citotossici*

I pazienti che sono stati sottoposti a terapia mielosoppressiva massiva, potrebbero ottenere una mobilizzazione delle PBPC non sufficiente a raggiungere la soglia cellulare minima raccomandata ( $2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> cellule/kg) o lo stesso grado di accelerazione del recupero delle piastrine.

Alcuni agenti citotossici mostrano una tossicità particolare sul pool delle cellule progenitrici ematopoietiche e possono influenzare negativamente la mobilizzazione dei progenitori. Farmaci quali melfalan, carmustina (BCNU) e carboplatino, se somministrati per periodi di tempo prolungati prima del tentativo di mobilizzare le cellule progenitrici, possono ridurre la loro successiva produzione. Tuttavia, la somministrazione concomitante di melfalan, carboplatino o BCNU con filgrastim si è dimostrata efficace per la mobilizzazione delle cellule progenitrici. Quando si prevede di effettuare un trapianto di cellule progenitrici del sangue periferico, è consigliabile programmare la procedura di mobilizzazione delle cellule staminali nella fase iniziale del trattamento. E' necessario porre particolare attenzione al numero di cellule progenitrici mobilizzate in tali pazienti prima della somministrazione della chemioterapia ad alte dosi. Se le produzioni di cellule dovessero rivelarsi inadeguate, secondo i criteri di valutazione precedentemente indicati, si devono prendere in considerazione trattamenti alternativi che non richiedano il supporto di cellule progenitrici.

##### *Valutazione delle produzioni di cellule progenitrici*

Nel valutare il numero di cellule progenitrici raccolte in pazienti trattati con il filgrastim, deve essere posta particolare attenzione al metodo di quantificazione. I risultati relativi al numero di cellule CD34<sup>+</sup> calcolato mediante citometria a flusso variano a seconda della metodologia specifica utilizzata e pertanto i numeri ricavati da studi condotti in laboratori diversi devono essere interpretati con cautela.

L'analisi statistica del rapporto tra il numero di cellule CD34<sup>+</sup> reinfuse e il tasso di recupero delle piastrine dopo chemioterapia ad alte dosi indica una relazione complessa ma continua.

La raccomandazione di una disponibilità minima di cellule CD34<sup>+</sup> pari a  $2,0 \times 10^6$  cellule/kg è basata sull'esperienza pubblicata che evidenzia una adeguata ricostituzione ematologica. Produzioni superiori al numero indicato sono correlate ad un recupero più rapido, mentre raccolte inferiori indicano un recupero più lento.

Precauzioni speciali nei donatori sani sottoposti a mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico

La mobilizzazione delle PBPC non determina un beneficio clinico diretto per i donatori sani, e deve essere considerata soltanto con l'obiettivo di un trapianto di cellule staminali allogeniche.

La mobilizzazione delle PBPC deve essere presa in considerazione solo in donatori che rientrano nei normali criteri, clinici e di laboratorio, di eleggibilità per la donazione di cellule staminali, ponendo particolare attenzione ai valori ematologici e alla presenza di malattie infettive.

La sicurezza e l'efficacia del filgrastim non sono state valutate in donatori sani con età < 16 anni o > 60 anni.

Una trombocitopenia transitoria (piastrine <  $100 \times 10^9/l$ ) è stata registrata dopo somministrazione di filgrastim e leucoferesi nel 35% dei soggetti studiati. Tra questi soggetti, si sono osservati due casi con piastrine <  $50 \times 10^9/l$ , che sono stati attribuiti alla procedura di leucoferesi.

Se fosse richiesta più di una leucoferesi, è necessario usare una particolare cautela nei donatori con piastrine <  $100 \times 10^9/l$  prima della leucoferesi; in generale, non si deve eseguire una aferesi se le piastrine sono <  $75 \times 10^9/l$ .

La leucoferesi non va eseguita anche nel caso di donatori in terapia con anticoagulanti o con alterazioni note dell'emostasi.

La somministrazione di filgrastim deve essere interrotta o il suo dosaggio deve essere ridotto se la conta dei leucociti raggiunge valori >  $70 \times 10^9/l$ .

I donatori che ricevono il G-CSF per la mobilizzazione delle PBPC devono essere monitorati fino alla normalizzazione dei parametri ematologici.

Dopo l'uso del G-CSF in donatori sani sono state osservate modificazioni citogeniche transitorie. Il significato di questi cambiamenti in termini di sviluppo di affezioni maligne ematologiche è sconosciuto. Il follow-up sulla sicurezza a lungo termine nei donatori è in corso. Il rischio di sviluppo di un clone di cellule mieloidi maligne non può essere escluso. Si raccomanda che il centro di aferesi esegua una sistematica registrazione e un controllo dei donatori di cellule staminali per almeno 10 anni, per assicurare il monitoraggio della sicurezza a lungo termine.

Dopo somministrazione del G-CSF, si sono verificati casi comuni ma generalmente asintomatici di splenomegalia e rarissimi casi di rottura della milza sia nei donatori sani che nei pazienti. Alcuni casi di rottura della milza si sono rivelati fatali. Pertanto, il volume della milza deve essere attentamente monitorato (per es. mediante esame clinico, ecografia). Si deve propendere per una diagnosi di rottura splenica nei donatori e/o pazienti che lamentano dolore nel quadrante addominale superiore sinistro o alla scapola.

Nel caso di donatori sani, sono stati riferiti casi molto rari di eventi avversi polmonari (emottisi, emorragia polmonare, infiltrazioni polmonari, dispnea e ipossia) nell'esperienza post-marketing. In caso di eventi avversi polmonari sospetti o confermati, si deve considerare di interrompere il trattamento con filgrastim e fornire l'assistenza medica necessaria.

Precauzioni speciali in pazienti che ricevono PBPC allogeniche mobilizzate con il filgrastim

I dati attuali indicano che le interazioni immunologiche tra la trasfusione di PBPC allogeniche e il ricevente possono essere associate ad un rischio maggiore di GvHD acuta e cronica in confronto al trapianto di midollo osseo.

Precauzioni speciali in pazienti con SGN

### *Conta delle cellule ematiche*

Le conte piastriniche devono essere monitorate attentamente, specialmente durante le prime settimane di terapia con il filgrastim. Si deve prendere in considerazione l'interruzione intermittente o la diminuzione della dose di filgrastim nei pazienti che sviluppano trombocitopenia, ovvero con piastrine costantemente inferiori a  $< 100.000/\text{mm}^3$ .

Possono verificarsi altre alterazioni del quadro ematologico, tra cui anemia ed incrementi transitori dei progenitori mieloidi, che richiedono un attento monitoraggio delle conte cellulari.

### *Trasformazione in leucemia o sindrome mielodisplastica*

E' necessario usare cautela nella diagnosi delle neutropenie croniche gravi, per distinguerle da altri disordini ematopoietici quali l'anemia aplastica, la mielodisplasia e la leucemia mieloide. Prima del trattamento si devono quindi effettuare conte complete differenziali delle cellule ematiche e conte piastriniche, associate ad una valutazione della morfologia del midollo osseo e del cariotipo.

E' stata osservata una bassa incidenza (approssimativamente il 3%) di sindromi mielodisplastiche (MDS) o leucemia in pazienti di studi clinici affetti da SGN trattati con il filgrastim. Tale evenienza è stata riportata solo in pazienti con neutropenia congenita. Le MDS e la leucemia rappresentano complicazioni naturali della malattia e la loro correlazione con la terapia a base di filgrastim è incerta. Circa il 12% dei pazienti che avevano valutazioni citogenetiche basali normali hanno riportato successivamente delle anomalie, compresa la monosomia 7, nel corso di ripetute valutazioni di routine. Se i pazienti con SGN sviluppano anomalie citogenetiche, è necessario soppesare attentamente i rischi e i benefici connessi al proseguimento della terapia con il filgrastim; la somministrazione di filgrastim deve essere interrotta se insorgono MDS o leucemia. Non è noto al momento se il trattamento a lungo termine dei pazienti con SGN possa predisporre tali soggetti ad anomalie citogenetiche, MDS o leucemia. Si raccomanda di effettuare nei pazienti esami morfologici e citogenetici del midollo osseo ad intervalli regolari (circa ogni 12 mesi).

### *Altre precauzioni speciali*

Le cause di neutropenia transitoria, come infezioni virali, devono essere escluse.

L'ingrossamento della milza rappresenta un effetto diretto del trattamento con il filgrastim. Negli studi si è osservato che il 31% dei pazienti presentava una splenomegalia palpabile. Incrementi del volume, misurati radiograficamente, sono stati riscontrati precocemente durante la terapia con il filgrastim, e tendevano ad un plateau. Si è osservato che le riduzioni della dose rallentano o bloccano la progressione della splenomegalia, mentre nel 3% dei pazienti è stata necessaria una splenectomia. Il volume della milza deve essere controllato regolarmente. La palpazione addominale dovrebbe essere sufficiente per rilevare incrementi anomali del volume splenico.

In un piccolo numero di pazienti si è verificata ematuria/proteinuria. È necessario quindi effettuare una regolare analisi delle urine allo scopo di monitorare tali eventi.

La sicurezza e l'efficacia del farmaco in neonati e pazienti con neutropenia autoimmune non sono state stabilite.

### *Precauzioni speciali in pazienti con infezione da HIV*

#### *Conta delle cellule ematiche*

La conta assoluta dei neutrofili (CAN) deve essere attentamente monitorata, specialmente durante le prime settimane di terapia con il filgrastim. Alcuni pazienti possono rispondere molto rapidamente e con un considerevole incremento della conta dei neutrofili alla dose iniziale di filgrastim. Si raccomanda di misurare quotidianamente la CAN durante i primi 2-3 giorni di somministrazione del filgrastim. Successivamente, si raccomanda la misurazione della CAN almeno due volte alla settimana per le prime due settimane, ed in seguito una volta alla settimana o a settimane alterne durante la terapia di mantenimento. Nel corso della somministrazione intermittente di filgrastim alla dose di 30 MUI (300 µg)/die, si possono verificare ampie fluttuazioni nel tempo della CAN del paziente. Per determinare il valore minimo o nadir della CAN di un paziente, si raccomanda di effettuare i prelievi

di sangue, per la misurazione della CAN, immediatamente prima di ogni somministrazione programmata di filgrastim.

#### *Rischi associati ad incrementi di dose dei farmaci mielosoppressivi*

Il trattamento con il filgrastim da solo non preclude l'insorgenza di trombocitopenia ed anemia dovute a farmaci mielosoppressivi. A seguito di possibili aumenti dei dosaggi o del numero di questi farmaci durante la terapia con il filgrastim, il paziente potrebbe essere esposto ad un rischio maggiore di sviluppare trombocitopenia ed anemia. Si raccomanda quindi un monitoraggio regolare della conta ematica (vedere sopra).

#### *Mielosoppressione causata da infezioni e neoplasie*

La neutropenia può essere dovuta ad infiltrazione midollare di infezioni opportunistiche, come per esempio quella dovuta a *Mycobacterium avium* complex o a neoplasie, come i linfomi. Nei pazienti con midollo osseo infiltrato da infezioni o neoplasie, si deve prendere in considerazione un'adeguata terapia della malattia di base, oltre alla somministrazione del filgrastim per il trattamento della neutropenia. Gli effetti del filgrastim sulla neutropenia dovuta ad infezioni o neoplasie infiltranti il midollo osseo non sono stati stabiliti.

#### Precauzioni speciali in presenza di anemia falciforme

Sono state riportate crisi di anemia falciforme, in alcuni casi con esito fatale, dopo l'uso del filgrastim in soggetti affetti da questa malattia. I medici devono quindi esercitare cautela durante la somministrazione del filgrastim in pazienti con anemia falciforme, valutando attentamente il rapporto rischi e benefici.

#### Eccipienti

Filgrastim ratiopharm contiene sorbitolo. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono usare questo farmaco.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

La sicurezza e l'efficacia del filgrastim somministrato nello stesso giorno della chemioterapia citotossica mielosoppressiva non sono state stabilite in modo definitivo. Dato che le cellule mieloidi in rapida divisione sono sensibili alla chemioterapia citotossica mielosoppressiva, si sconsiglia l'uso del filgrastim nelle 24 ore precedenti e successive alla chemioterapia. Dati preliminari su un piccolo numero di pazienti trattati contemporaneamente con filgrastim e 5-Fluorouracile indicano che la neutropenia può essere aggravata.

Le possibili interazioni con altri fattori di crescita ematopoietici e citochine non sono ancora state studiate in sperimentazioni cliniche.

Poichè il litio promuove il rilascio dei neutrofili, è probabile che potenzi l'effetto del filgrastim. Sebbene questa interazione non sia stata formalmente studiata, non vi è nessuna evidenza che possa essere dannosa.

### **4.6 Gravidanza e allattamento**

Non ci sono dati adeguati riguardo l'uso del filgrastim nelle donne in gravidanza. Esistono dati pubblicati in letteratura che dimostrano il passaggio transplacentare del filgrastim nelle donne in gravidanza. Studi negli animali hanno mostrato tossicità a livello riproduttivo (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli uomini è sconosciuto. Il filgrastim non dovrebbe essere usato in gravidanza, salvo evidente necessità.

Non è noto se il filgrastim sia escreto nel latte materno umano. L'escrezione del filgrastim nel latte non è stata studiata nell'animale. Pertanto la decisione se continuare/interrompere l'allattamento o

continuare/ interrompere la terapia con il filgrastim deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e quello della terapia con il filgrastim per la madre.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il filgrastim ha un'influenza minima o moderata sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari. Se il paziente avverte stanchezza, è necessaria cautela nella guida e nell'uso di macchinari

#### 4.8 Effetti indesiderati

Nel corso di studi clinici, 541 pazienti neoplastici e 188 volontari sani sono stati esposti al Filgrastim ratiopharm. Il profilo di sicurezza del Filgrastim ratiopharm osservato in questi studi clinici è risultato sovrapponibile a quello registrato per il prodotto di riferimento utilizzato in questi studi.

I seguenti effetti indesiderati, con relativa frequenza, sono stati osservati durante il trattamento con il filgrastim, sulla base dei dati pubblicati.

La valutazione della frequenza degli effetti indesiderati si basa sulla seguente scala:

Molto comune:	$\geq 1/10$
Comune:	$\geq 1/100, < 1/10$
Non comune:	$\geq 1/1000, < 1/100$
Raro:	$\geq 1/10000, < 1/1000$
Molto raro:	$< 1/10000$
Sconosciuto:	non può essere stimato dai dati disponibili

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine di gravità decrescente.

##### Pazienti neoplastici

Negli studi clinici il più frequente effetto indesiderato attribuibile al filgrastim alla dose raccomandata è stato il dolore muscoloscheletrico da lieve a moderato nel 10% dei pazienti e grave nel 3% dei soggetti. Il dolore muscoloscheletrico è normalmente controllabile con gli analgesici standard. Gli effetti indesiderati meno frequenti includono disturbi urinari, prevalentemente disuria da lieve a moderata.

Negli studi clinici randomizzati controllati verso placebo, il filgrastim non ha aumentato l'incidenza degli effetti indesiderati associati alla chemioterapia citotossica. Gli effetti indesiderati che si sono presentati con uguale frequenza nei pazienti trattati con filgrastim/chemioterapia e placebo/chemioterapia comprendono nausea e vomito, alopecia, diarrea, astenia, anoressia, mucositi, cefalea, tosse, rash cutaneo, dolore toracico, debolezza generalizzata, mal di gola, stipsi e dolore non specifico.

Con il filgrastim, alle dosi raccomandate, si sono verificati aumenti reversibili, dose-dipendenti e di solito di entità lieve o moderata di lattatodeidrogenasi (LDH), fosfatasi alcalina, acido urico sierico e gamma-glutamilttransferasi (GGT) rispettivamente nel 50%, 35%, 25%, e 10% circa dei pazienti trattati.

Occasionalmente si è osservata una riduzione transitoria della pressione sanguigna, che non ha richiesto trattamento clinico.

Sono stati riferiti casi di GvHD e di decesso di pazienti trattati con G-CSF a seguito di trapianto allogenico di midollo osseo (vedere paragrafo 5.1).

Disturbi vascolari, compresi sindrome veno-occlusiva e disturbi dell'omeostasi idrica, sono stati occasionalmente osservati nei pazienti trattati con alte dosi di chemioterapia seguita da trapianto autologo di midollo osseo. La relazione causale con il filgrastim non è stata determinata.

Casi molto rari di vasculite cutanea sono stati riportati in pazienti trattati con il filgrastim. Il meccanismo della vasculite nei pazienti in terapia con il filgrastim è sconosciuto.

E' stata riportata occasionalmente l'insorgenza della sindrome di Sweet (dermatosi febbrile acuta). Comunque, poichè una percentuale significativa di questi pazienti presentava una diagnosi di leucemia - una condizione che notoriamente è associata con la sindrome di Sweet - non è stata stabilita una relazione causale con il filgrastim.

In casi singoli si è osservata l'esacerbazione dell'artrite reumatoide.

Sono stati riferiti casi di pseudogotta in pazienti neoplastici trattati con filgrastim.

Rari effetti indesiderati a livello polmonare, quali polmonite interstiziale, edema polmonare e infiltrati polmonari sono stati riportati in alcuni casi, con esiti di insufficienza respiratoria o sindrome da sofferenza respiratoria dell'adulto (ARDS) che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni allergiche: reazioni di tipo allergico, comprese anafilassi, rash cutaneo, orticaria, angioedema, dispnea e ipotensione, verificatesi all'inizio o durante il trattamento, sono state riportate nei pazienti in trattamento con il filgrastim. In generale, le segnalazioni di tali reazioni sono state più comuni dopo somministrazione endovenosa. In alcuni casi, la ripresa della somministrazione ha comportato la ricomparsa dei sintomi, suggerendo così una relazione causale. La somministrazione del filgrastim deve essere definitivamente sospesa nei pazienti che mostrano reazioni allergiche gravi.

Casi isolati di crisi dell'anemia falciforme sono stati riportati in pazienti affetti da tale malattia. (vedere paragrafo 4.4).

<b>Organo-sistema coinvolto</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetto indesiderato</b>
<i>Disturbi metabolici e dell'alimentazione</i>	Molto comune	Elevati livelli di fosfatasi alcalina, LDH, acido urico
<i>Disturbi del sistema nervoso</i>	Comune	Cefalea
<i>Disturbi vascolari</i>	Raro	Disordini vascolari
<i>Disturbi respiratori, toracici e mediastinici</i>	Comune	Tosse, mal di gola
	Molto raro	Infiltrati polmonari
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	Molto comune	Nausea/Vomito
	Comune	Stipsi, anoressia, diarrea, mucositi
<i>Disturbi epatobiliari</i>	Molto comune	GGT elevate
<i>Alterazioni cutanee e del tessuto sottocutaneo</i>	Comune	Alopecia, rash cutaneo
	Molto raro	Sindrome di Sweet, vasculite cutanea
<i>Disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo</i>	Molto comune	Dolore toracico, dolore muscoloscheletrico
	Molto raro	Esacerbazione dell'artrite reumatoide
<i>Disturbi renali ed urinari</i>	Molto raro	Disfunzioni urinarie
<i>Disturbi generali relative alla sede di somministrazione</i>	Comune	Astenia, debolezza generalizzata
	Non comune	Dolore non specifico
	Molto raro	Reazione allergica

#### Mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico in donatori sani

L'effetto indesiderato più frequentemente riportato è stato il dolore muscoloscheletrico transitorio da lieve a moderato. E' stata riportata leucocitosi (leucociti >50 x 10<sup>9</sup>/l) nel 41% dei donatori e

trombocitopenia transitoria (piastrine < 100 x 10<sup>9</sup>/l) successiva alla somministrazione del filgrastim, mentre si è osservata leucoferesi nel 35% dei donatori.

Incrementi minori e transitori di fosfatasi alcalina, LDH, SGOT (transaminasi glutammico-ossalacetica sierica) e acido urico sono stati riportati in donatori sani in terapia con il filgrastim, senza però comportare conseguenze cliniche.

Molto raramente si è osservato un peggioramento dei sintomi artrici.

Sempre di rado sono stati riportati sintomi indicativi di reazioni allergiche gravi.

Negli studi su donatori di PBPC sono state registrate cefalee, ritenute correlate all'uso del filgrastim.

Casi comuni ma generalmente asintomatici di splenomegalia e casi rarissimi di rottura splenica sono stati osservati in donatori sani ed in pazienti dopo somministrazione del G-CSF (vedere paragrafo 4.4).

Nel caso di donatori sani, sono stati riferiti casi di eventi avversi polmonari (emottisi, emorragia polmonare, infiltrazioni polmonari, dispnea e ipossia) nell'esperienza post-marketing (vedere paragrafo 4.4).

<b>Organo-sistema coinvolto</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetto indesiderato</b>
<i>Alterazioni ematiche e del sistema linfatico</i>	Molto comune	Leucocitosi, trombocitopenia
	Non comune	Disturbi alla milza
<i>Disturbi del metabolismo e dell'alimentazione</i>	Comune	Elevati livelli di fosfatasi alcalina e LDH
	Non comune	Aumento delle SGOT, iperuricemia
<i>Disturbi del sistema nervoso</i>	Molto comune	Cefalea
<i>Disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo</i>	Molto comune	Dolore muscoloscheletrico
	Non comune	Esacerbazione dell'artrite reumatoide
<i>Disturbi generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Non comune	Reazione allergica grave

#### Pazienti con SGN

Sono stati riportati effetti indesiderati correlati alla terapia con il filgrastim in pazienti affetti da NCG, e per alcuni di questi la frequenza tende a diminuire con il tempo.

Gli effetti indesiderati più frequenti attribuibili al filgrastim sono stati dolore osseo e dolore muscoloscheletrico generalizzato.

Altri effetti indesiderati includono splenomegalia, che può essere progressiva in una minoranza di casi e trombocitopenia. Cefalea e diarrea sono state riportate subito dopo l'inizio della terapia con il filgrastim in meno del 10% dei pazienti. Sono state osservate anche anemia ed epistassi.

Sono stati osservati incrementi transitori, non associati a sintomi clinici, di acido urico, lattatodeidrogenasi e fosfatasi alcalina. Sono state inoltre riportate riduzioni transitorie e moderate della glicemia misurata non a digiuno.

Gli effetti indesiderati, possibilmente correlati alla somministrazione di filgrastim e generalmente riscontrabili in meno del 2% dei pazienti con NCG includevano reazioni a livello del sito di somministrazione, cefalea, epatomegalia, artralgia, alopecia, osteoporosi e rash.

Nel corso di somministrazione prolungata è stata osservata vasculite cutanea in 2% dei pazienti con NCG. In qualche raro caso si è notata proteinuria/ematuria.

<b>Organo-sistema coinvolto</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetto indesiderato</b>
<i>Alterazioni ematiche e del sistema linfatico</i>	Molto comune	Anemia, splenomegalia
	Comune	Trombocitopenia
	Non comune	Disturbi alla milza
<i>Disturbi metabolici e dell'alimentazione</i>	Molto comune	Diminuzione del livello di glucosio, elevati livelli di fosfatasi alcalina e LDH, iperuricemia
<i>Disturbi del sistema nervoso</i>	Comune	Cefalea
<i>Disturbi respiratori, toracici e mediastinici</i>	Molto comune	Epistassi
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	Comune	Diarrea
<i>Disturbi epatobiliari</i>	Comune	Epatomegalia
<i>Alterazioni cutanee e del tessuto sottocutaneo</i>	Comune	Alopecia, vasculite cutanea, dolore nel sito di somministrazione, rash
<i>Disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo</i>	Molto comune	Dolore muscoloscheletrico
	Comune	Osteoporosi
<i>Disturbi renali ed urinari</i>	Non comune	Ematuria, proteinuria

#### Pazienti con infezione da HIV

Negli studi clinici, gli unici effetti indesiderati considerati correlati alla somministrazione del filgrastim sono stati dolore muscoloscheletrico, dolore osseo principalmente da lieve a moderato e mialgia. L'incidenza di questi eventi è stata simile a quella riportata nei pazienti neoplastici.

E' stata riportata splenomegalia correlata alla terapia con il filgrastim in < 3% dei pazienti. In tutti i casi si è rivelata di entità da lieve a moderata all'esame fisico e a decorso benigno; nessun paziente ha avuto diagnosi di ipersplenismo e nessun paziente è stato sottoposto a splenectomia. Poiché la splenomegalia rappresenta un evento comune nei pazienti con infezione da HIV ed è presente a vari livelli nella maggior parte dei pazienti con AIDS, la relazione con la somministrazione del filgrastim non è chiara.

<b>Organo-sistema coinvolto</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetto indesiderato</b>
<i>Alterazioni ematiche e del sistema linfatico</i>	Comune	Disturbi alla milza
<i>Disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo</i>	Molto comune	Dolore muscoloscheletrico

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

L'interruzione del trattamento con il filgrastim provoca generalmente la diminuzione del 50% del numero dei neutrofili circolanti entro 1 o 2 giorni, con un ritorno a livelli normali in 1-7 giorni.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Fattore stimolante le colonie, codice ATC: L03AA02

Il G-CSF umano è una glicoproteina che regola la produzione e il rilascio di neutrofili funzionali dal midollo osseo. Filgrastim ratiopharm, che contiene r-metHuG-CSF (filgrastim), induce un notevole aumento del numero dei neutrofili periferici entro 24 ore, con un incremento minore dei monociti. In alcuni pazienti affetti da SGN, il filgrastim può inoltre indurre un aumento minore del numero degli eosinofili e dei basofili circolanti rispetto ai valori basali; alcuni di questi pazienti possono presentare eosinofilia o basofilia già prima del trattamento. L'aumento del numero dei neutrofili è dose-dipendente nell'ambito posologico raccomandato. I neutrofili prodotti in risposta al filgrastim mostrano una funzionalità normale o aumentata, come dimostrato da tests sulla chemiotassi e sulle proprietà fagocitarie. Al termine del trattamento con il filgrastim, il numero dei neutrofili circolanti diminuisce del 50% entro 1-2 giorni, tornando a livelli normali in 1-7 giorni.

L'uso del filgrastim in pazienti che sono stati sottoposti a chemioterapia citotossica induce una significativa riduzione dell'incidenza, della gravità e della durata della neutropenia e della neutropenia febbrile. Il trattamento con il filgrastim riduce significativamente la durata della neutropenia febbrile, del trattamento antibiotico e dell'ospedalizzazione dopo chemioterapia di induzione per leucemia mieloide acuta o terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo. L'incidenza di febbre e di infezioni documentate non ha mostrato riduzione in entrambe queste aree. La durata della febbre non si è ridotta dopo terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo.

L'impiego del filgrastim da solo o dopo chemioterapia è in grado di mobilitare le cellule progenitrici emopoietiche del sangue periferico. Queste cellule autologhe progenitrici del sangue periferico (PBPC) possono essere raccolte e reinfuse dopo terapia citotossica ad alte dosi, in alternativa o in aggiunta al trapianto di midollo osseo. L'infusione di PBPC accelera il recupero emopoietico riducendo la durata del rischio di complicazioni emorragiche e la necessità di trasfusioni di piastrine.

I pazienti che hanno ricevuto cellule allogeniche progenitrici del sangue periferico mobilizzate con il filgrastim, hanno mostrato un recupero ematologico significativamente più rapido; questo ha portato ad una significativa diminuzione nel tempo di recupero delle piastrine, senza supporti aggiuntivi, in confronto al trapianto allogenico di midollo osseo.

Uno studio retrospettivo europeo sull'utilizzo del G-CSF a seguito di trapianto allogenico di midollo osseo in pazienti affetti da leucemia acuta ha indicato un aumento del rischio di GvHD, di mortalità correlata al trattamento (TRM) e di mortalità a seguito della somministrazione del G-CSF. In uno studio retrospettivo internazionale condotto su pazienti affetti da leucemie mieloidi acute e croniche, non è stato riscontrato alcun effetto sul rischio di GvHD, TRM e di mortalità. Una meta analisi di studi sui trapianti allogenici, comprendente i risultati di nove studi prospettici randomizzati, 8 studi retrospettivi e 1 studio caso-controllo, non ha segnalato effetti sul rischio di GvHD acuta o cronica o di mortalità precoce correlata al trattamento.

<b>Rischio relativo (IC: 95%) di GvHD e TRM conseguente al trattamento con il G-CSF a seguito di trapianto allogenico di midollo osseo</b>					
<i>Pubblicazione</i>	<i>Periodo dello studio</i>	<i>N</i>	<i>GvHD acuta di grado II-IV</i>	<i>GvHD cronica</i>	<i>TRM</i>
Meta analisi (2003)	1986-2001 <sup>a</sup>	1.198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Studio retrospettivo europeo (2004)	1992-2002 <sup>b</sup>	1.789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Studio retrospettivo internazionale (2006)	1995-2000 <sup>b</sup>	2.110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

L'analisi comprende studi che prevedono il trapianto di midollo osseo durante questo periodo; alcuni studi hanno utilizzato la proteina GM-CSF (fattore stimolante le colonie di granulociti-macrofagi)  
L'analisi comprende pazienti che hanno subito il trapianto di midollo osseo durante questo periodo

Prima del trapianto allogenico di PBPC, l'uso del filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC in donatori sani ha permesso, nella maggior parte dei donatori dopo due leucoferesi, la raccolta di  $4 \times 10^6$  cellule CD34<sup>+</sup> per kg di peso corporeo del ricevente. I donatori sani ricevono una dose di 10 µg/kg/die, somministrata per via sottocutanea per 4-5 giorni consecutivi.

L'uso del filgrastim in pazienti pediatriche o adulti con neutropenia cronica grave (NCG) (neutropenia congenita grave, ciclica o idiopatica) induce un incremento prolungato della conta assoluta dei neutrofili nel sangue periferico ed una riduzione degli episodi infettivi e degli eventi correlati.

L'utilizzo del filgrastim in pazienti con infezione da HIV mantiene la conta dei neutrofili a livelli normali, permettendo così la somministrazione di farmaci antivirali e/o mielosoppressivi ai dosaggi programmati. Non esistono evidenze che comprovino che i pazienti con infezione da HIV trattati con il filgrastim registrino un incremento della replicazione dell'HIV.

Come con altri fattori di crescita emopoietici, il G-CSF ha mostrato proprietà *in vitro* stimolanti sulle cellule endoteliali umane.

L'efficacia e la sicurezza del Filgrastim ratiopharm sono state valutate in studi randomizzati, controllati e di fase III in pazienti con tumore al seno, tumore al polmone e Linfoma Non-Hodgkin. Non si sono evidenziate differenze apprezzabili tra Filgrastim ratiopharm e il prodotto di riferimento per quel che concerne la durata della neutropenia grave e l'incidenza della neutropenia febbrile.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Studi randomizzati, in singolo-cieco, in dose singola con disegno crossover condotti su 196 volontari sani hanno mostrato che il profilo farmacocinetico del Filgrastim ratiopharm risultava comparabile a quello del prodotto di riferimento dopo somministrazione sottocutanea ed endovenosa.

La clearance del filgrastim ha mostrato di seguire una farmacocinetica di primo ordine sia dopo somministrazione sottocutanea che endovenosa. L'emivita di eliminazione del filgrastim è di circa 3,5 ore, con una velocità di clearance pari a circa 0,6 ml/min/kg. L'infusione continua con il filgrastim per un periodo fino a 28 giorni in pazienti sottoposti a trapianto autologo di midollo osseo, non ha evidenziato accumulo del farmaco ed ha mostrato un'emivita di eliminazione comparabile. Esiste una correlazione lineare positiva tra la dose e la concentrazione plasmatica del filgrastim, somministrato sia per via sottocutanea che endovenosa. A seguito della somministrazione sottocutanea delle dosi raccomandate, le concentrazioni sieriche si sono mantenute al di sopra di 10 ng/ml per 8-16 ore. Il volume di distribuzione nel sangue è di circa 150 ml/kg.

Nei pazienti neoplastici, il profilo farmacocinetico del Filgrastim ratiopharm e del prodotto di riferimento è risultato comparabile sia dopo somministrazione sottocutanea singola che ripetuta.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di *safety pharmacology*, genotossicità e tolleranza locale.

I dati preclinici derivanti da studi convenzionali sulla tossicità a dosi ripetute rivelano gli effetti farmacologici attesi, compresi aumenti del numero dei leucociti, iperplasia mieloide a livello del midollo osseo, emopoiesi extramidollare e splenomegalia.

Non sono stati osservati effetti sulla fertilità dei ratti maschi e femmine o sulla gestazione nei ratti. Non ci sono dati provenienti da studi condotti su ratti e conigli che depongano per una teratogenicità del filgrastim. Nei conigli si è osservata una maggiore incidenza di perdita degli embrioni, sebbene non siano state notate malformazioni.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acido acetico glaciale  
Sodio idrossido  
Sorbitolo (E420)  
Polisorbato 80  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Filgrastim ratiopharm non deve essere diluito con soluzioni saline.

Questo medicinale non deve essere misciato con altri farmaci, tranne quelli citati nel paragrafo 6.6.

Il filgrastim diluito può essere adsorbito da materiali in vetro e plastica, tranne se diluito, come menzionato nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

Dopo la diluizione: la stabilità chimica e fisica della soluzione diluita per infusione è stata dimostrata per 24 ore a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero superare le 24 ore a temperatura compresa tra 2°C e 8°C, a meno che la diluizione avvenga in condizioni asettiche controllate e convalidate.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Per quanto riguarda le condizioni di conservazione del medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Siringa pre-riempita in vetro tipo I con ago in acciaio inossidabile permanentemente attaccato.

Confezioni contenenti 1, 5 o 10 siringhe pre-riempite con 0,8 ml di soluzione iniettabile o per infusione o confezione multipla contenente 10 (2 confezioni da 5) siringhe pre-riempite con 0,8 ml di soluzione iniettabile o per infusione.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

In caso di necessità, Filgrastim ratiopharm può essere diluito in soluzione glucosata per infusione a 50 mg/ml (5%).

Diluizioni con concentrazione finale inferiore a 0,2 MUI (2 µg) per ml non sono raccomandate in nessuna circostanza.

La soluzione deve essere ispezionata visualmente prima dell'uso. Possono essere utilizzate solo soluzioni limpide e senza particelle.

Per i pazienti trattati con il filgrastim diluito ad una concentrazione inferiore a 1,5 MUI (15 µg) per ml, si deve aggiungere albumina umana sierica (HSA) fino alla concentrazione finale di 2 mg/ml.

Esempio: In un volume finale da iniettare pari a 20 ml, dosi totali di filgrastim inferiori a 30 MUI (300 µg) devono essere somministrati aggiungendo 0,2 ml di soluzione di albumina umana a 200 mg/ml (20%).

Filgrastim ratiopharm diluito in soluzione glucosata a 50 mg/ml (5%) è compatibile con il vetro e con numerose materie plastiche compresi PVC, poliolefina (un copolimero del polipropilene e del polietilene) e polipropilene.

Filgrastim ratiopharm non contiene conservanti. In vista di un possibile rischio di contaminazione microbica, le siringhe di Filgrastim ratiopharm sono solamente monouso.

L'esposizione accidentale a temperature gelide non influenza negativamente la stabilità del Filgrastim ratiopharm

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
D-89079 Ulm  
Germania  
info@ratiopharm.de

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/08/449/005  
EU/1/08/449/006  
EU/1/08/449/007  
EU/1/08/449/008

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 15 Settembre 2008

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicinale non più autorizzato

**ALLEGATO II**

- A. <PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO  
E>TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA  
PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI  
LOTTI**
  
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

SICOR Biotech UAB  
Molėtu pl. 5  
LT-08409 Vilnius  
Lituania

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Merckle Biotec GmbH  
Dornierstraße 10  
DE-89079 Ulm  
Germania

**B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

• **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

• **ALTRE CONDIZIONI**

*Sistema di Farmacovigilanza*

Il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, come descritto nella versione 2.1 presentata nel modulo 1.8.1 della domanda di Autorizzazione all'Immissione in Commercio, esista e sia operativo precedentemente e per tutto il tempo in cui il medicinale è sul mercato.

*Piano di Gestione dei Rischi*

Il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio si impegna ad effettuare gli studi e le ulteriori attività di farmacovigilanza descritti nel Piano di Farmacovigilanza, come concordato nella versione 5 del Piano di Gestione dei Rischi (RMP, *Risk Management Plan*) incluso nel Modulo 1.8.2 della domanda di Autorizzazione all'Immissione in Commercio e qualsiasi successivo aggiornamento del RMP Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP, *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

In accordo con la linea guida del CHMP sui Sistemi di Gestione dei Rischio per i medicinali per uso umano, il RMP aggiornato deve essere presentato contemporaneamente alla presentazione del successivo Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (PSUR).

Inoltre, un RMP aggiornato deve essere presentato:

- quando viene ricevuta una nuova informazione che possa avere impatto sulle attuali Specifiche di Sicurezza, sul Piano di Farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio.

- entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo stabilito (di farmacovigilanza o minimizzazione del rischio)
- su richiesta dell'EMA.

Medicinale non più autorizzato

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

**A. ETICHETTATURA**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

**Astuccio**

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Filgrastim ratiopharm 30 MUI/0,5 ml soluzione iniettabile o per infusione

Filgrastim

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 30 milioni di unità internazionali [MUI] (300 microgrammi) di filgrastim in 0,5 ml (60 MUI/ml, 600 microgrammi/ml).

### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio idrossido, acido acetico glaciale, sorbitolo, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile o per infusione

1 siringa preriempita con 0,5 ml

5 siringhe preriempite con 0,5 ml

10 siringhe preriempite con 0,5 ml

### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Uso sottocutaneo ed endovenoso.

Solo monouso.

Utilizzare come segue:

Riquadro per la dose prescritta

### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

Dopo la diluizione usare entro 24 ore.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
D-89079 Ulm  
Germania  
info@ratiopharm.de

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/08/449/001 1 siringa preriempita  
EU/1/08/449/002 5 siringhe preriempite  
EU/1/08/449/004 10 siringhe preriempite

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Filgrastim ratiopharm 30 MUI/0,5 ml

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

**Astuccio**

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Filgrastim ratiopharm 48 MUI/0,8 ml soluzione iniettabile o per infusione

Filgrastim

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 48 milioni di unità internazionali [MUI] (480 microgrammi) di filgrastim in 0,8 ml (60 MUI/ml, 600 microgrammi/ml).

### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio idrossido, acido acetico glaciale, sorbitolo, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile o per infusione

1 siringa preriempita con 0,8 ml

5 siringhe preriempite con 0,8 ml

10 siringhe preriempite con 0,8 ml

### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Uso sottocutaneo ed endovenoso.

Solo monouso.

Utilizzare come segue:

Riquadro per la dose prescritta

### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

Dopo la diluizione usare entro 24 ore.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
D-89079 Ulm  
Germania  
info@ratiopharm.de

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/08/449/005 1 siringa preriempita  
EU/1/08/449/006 5 siringhe preriempite  
EU/1/08/449/008 10 siringhe preriempite

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Filgrastim ratiopharm 48 MUI/0,8 ml

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

**Etichetta esterna sulle confezioni multiple imballate con un foglio trasparente – Compresa la Blue box**

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Filgrastim ratiopharm 30 MUI/0,5 ml soluzione iniettabile o per infusione

Filgrastim

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 30 milioni di unità internazionali [MUI] (300 microgrammi) di filgrastim in 0,5 ml (60 MUI/ml, 600 microgrammi/ml).

### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio idrossido, acido acetico glaciale, sorbitolo, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile o per infusione

10 siringhe preriempite con 0,5 ml

Confezione multipla contenente 2 confezioni da 5 siringhe preriempite ciascuna.

### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo ed endovenoso.

Solo monouso.

Utilizzare come segue:

Riquadro per la dose prescritta

### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

Dopo la diluizione usare entro 24 ore.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
D-89079 Ulm  
Germania  
info@ratiopharm.de

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/08/449/003 2 x 5 siringhe preriempite

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

**Etichetta esterna sulle confezioni multiple imballate con un foglio trasparente – Compresa la Blue Box**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Filgrastim ratiopharm 48 MUI/0,8 ml soluzione iniettabile o per infusione

Filgrastim

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni siringa preriempita contiene 48 milioni di unità internazionali [MUI] (480 microgrammi) di filgrastim in 0,8 ml (60 MUI/ml, 600 microgrammi/ml).

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: sodio idrossido, acido acetico glaciale, sorbitolo, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile o per infusione

10 siringhe preriempite con 0,8 ml

Confezione multipla contenente 2 confezioni da 5 siringhe preriempite ciascuna.

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo ed endovenoso.

Solo monouso.

Utilizzare come segue:

Riquadro per la dose prescritta

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

Dopo la diluizione usare entro 24 ore.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
D-89079 Ulm  
Germania  
info@ratiopharm.de

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/08/449/007 2 x 5 siringhe preriempite

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO INTERMEDIO

**Cartone confezione multipla – Senza Blue Box**

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Filgrastim ratiopharm 30 MUI/0,5 ml soluzione iniettabile o per infusione

Filgrastim

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 30 milioni di unità internazionali [MUI] (300 microgrammi) di filgrastim in 0,5 ml (60 MUI/ml, 600 microgrammi/ml).

### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio idrossido, acido acetico glaciale, sorbitolo, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile o per infusione

5 siringhe preriempite con 0,5 ml

Componente di una confezione multipla contenente 2 confezioni da 5 siringhe preriempite ciascuna.

### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo ed endovenoso.

Solo monouso.

Utilizzare come segue:

Riquadro per la dose prescritta

### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

Dopo la diluizione usare entro 24 ore.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero..

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
D-89079 Ulm  
Germania  
info@ratiopharm.de

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/08/449/003 2 x 5 siringhe preriempite

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Filgrastim ratiopharm 30 MUI/0,5 ml

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO INTERMEDIO

**Cartone confezione multipla – Senza Blue Box**

### 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Filgrastim ratiopharm 48 MUI/0,8 ml soluzione iniettabile o per infusione

Filgrastim

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 48 milioni di unità internazionali [MUI] (480 microgrammi) di filgrastim in 0,8 ml (60 MUI/ml, 600 microgrammi/ml).

### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio idrossido, acido acetico glaciale, sorbitolo, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile o per infusione

5 siringhe preriempite con 0,8 ml

Componente di una confezione multipla contenente 2 confezioni da 5 siringhe preriempite ciascuna.

### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo ed endovenoso.

Solo monouso.

Utilizzare come segue:

Riquadro per la dose prescritta

### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

Dopo la diluizione usare entro 24 ore.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero..

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
D-89079 Ulm  
Germania  
info@ratiopharm.de

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/08/449/007 2 x 5 siringhe preriempite

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica .

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Filgrastim ratiopharm 48 MUI/0,8 ml

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**Siringa preriempita**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Filgrastim ratiopharm 30 MUI/0,5 ml soluzione iniettabile o per infusione

Filgrastim

SC

IV

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'**

0,5 ml

**6. ALTRO**

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**Siringa preriempita**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Filgrastim ratiopharm 48 MUI/0,8 ml soluzione iniettabile o per infusione

Filgrastim

SC

IV

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'**

0,8 ml

**6. ALTRO**

Medicinale non più autorizzato

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Medicinale non più autorizzato

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

**Filgrastim ratiopharm 30 MUI/0,5 ml soluzione iniettabile o per infusione**  
**Filgrastim ratiopharm 48 MUI/0,8 ml soluzione iniettabile o per infusione**

Filgrastim

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

**Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Filgrastim ratiopharm e a che cosa serve
2. Prima di usare Filgrastim ratiopharm
3. Come usare Filgrastim ratiopharm
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Filgrastim ratiopharm
6. Altre informazioni

### 1. CHE COS'È FILGRASTIM RATIOPHARM E A CHE COSA SERVE

**Che cos'è Filgrastim ratiopharm**

Filgrastim ratiopharm contiene il principio attivo filgrastim. Il filgrastim è una proteina prodotta dalla biotecnologia in un batterio chiamato *Escherichia coli*. Appartiene ad un gruppo di proteine chiamate citochine ed è molto simile ad una proteina naturale (il fattore stimolante colonie granulocitarie [G-CSF]) prodotta dal nostro stesso organismo. Il filgrastim stimola il midollo osseo (il tessuto dove si formano nuove cellule ematiche) a produrre più cellule ematiche, specialmente alcuni tipi di globuli bianchi. I globuli bianchi sono importanti perché aiutano l'organismo a combattere le infezioni.

**A cosa serve Filgrastim ratiopharm**

Il medico le ha prescritto Filgrastim ratiopharm per aiutare il suo organismo a produrre più globuli bianchi. Il medico le spiegherà perché è in trattamento con Filgrastim ratiopharm. Filgrastim ratiopharm è utile in diverse patologie, come le seguenti:

- chemioterapia
- trapianto del midollo osseo
- neutropenia cronica grave
- neutropenia in pazienti con infezione da HIV
- mobilizzazione delle cellule staminali del sangue periferico

### 2. PRIMA DI USARE Filgrastim ratiopharm

**Non usi Filgrastim ratiopharm**

- se è allergico (ipersensibile) al filgrastim o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Filgrastim ratiopharm.

**Faccia particolare attenzione con Filgrastim ratiopharm**

- se compaiono tosse, febbre e difficoltà respiratorie. Potrebbero essere una conseguenza di un disturbo polmonare (vedere paragrafo "4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI")
- se ha l'anemia falciforme

- se avverte dolore nella parte superiore sinistra dell'addome o dolore alla scapola. Potrebbero essere conseguenza di un disturbo alla milza (vedere paragrafo "4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI").

Durante il trattamento con Filgrastim ratiopharm deve eseguire degli esami del sangue regolari per contare il numero dei neutrofili e di altri globuli bianchi presenti nel suo sangue. Il risultato di tali esami potrà indicare al medico se il trattamento sta funzionando bene e se deve essere proseguito.

#### **Assunzione del Filgrastim ratiopharm con altri medicinali**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

#### **Gravidanza e allattamento**

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Filgrastim ratiopharm non è stato studiato nelle donne in gravidanza. E' importante che informi il medico se è incinta, se pensa di esserlo o progetta una gravidanza, in quanto il medico potrebbe decidere di non prescrivere questo farmaco.

Non è noto se il filgrastim venga escreto nel latte materno umano. Pertanto, il medico può decidere di sospendere l'uso di questo farmaco mentre sta allattando.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Se avverte stanchezza, non guidi e non utilizzi utensili o macchinari.

#### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Filgrastim ratiopharm**

Questo medicinale contiene sorbitolo (un tipo di zucchero). Se lei sa di essere intollerante ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di prendere questo medicinale.

### **3. COME USARE Filgrastim ratiopharm**

Usi sempre Filgrastim ratiopharm seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

#### **La dose abituale è**

La quantità di Filgrastim ratiopharm da assumere dipende dalla sua patologia e dal suo peso corporeo. Il medico le dirà quando smettere di usare Filgrastim ratiopharm. E' abbastanza normale seguire diversi cicli di trattamento con Filgrastim ratiopharm.

#### Filgrastim ratiopharm e chemioterapia

La dose abituale è di 0,5 milioni di unità internazionali (MUI) al giorno per chilogrammo di peso corporeo. Per esempio, se lei pesa 60 kg, la sua dose giornaliera sarà di 30 milioni di unità internazionali (MUI). Il trattamento avrà in genere una durata di 14 giorni. Tuttavia, alcune patologie potrebbero richiedere trattamenti più lunghi, fino a circa un mese.

#### Filgrastim ratiopharm e trapianto di midollo osseo

La dose usuale iniziale è di 1 milione di unità internazionali (MUI) al giorno per chilogrammo di peso corporeo. Per esempio, se lei pesa 60 kg, la sua dose giornaliera sarà di 60 milioni di unità internazionali (MUI). La prima dose di Filgrastim ratiopharm viene somministrata di solito almeno 24 ore dopo la chemioterapia ma entro 24 ore dalla trasfusione di midollo osseo. Il medico eseguirà degli esami del sangue giornalmente per controllare gli effetti del trattamento e per individuare la dose più appropriata per lei. Il trattamento verrà interrotto quando i suoi globuli bianchi avranno raggiunto il giusto livello nel sangue.

#### Filgrastim ratiopharm e neutropenia cronica grave

La dose usuale iniziale oscilla tra 0,5 milioni e 1,2 milioni di unità internazionali (MUI) al giorno per chilogrammo di peso corporeo come dose singola o suddivisa. Il medico poi eseguirà degli esami del

sangue per verificare gli effetti del trattamento e per decidere quale dose è più appropriata per lei. La neutropenia richiede un trattamento a lungo termine con Filgrastim ratiopharm.

#### Filgrastim ratiopharm e neutropenia in pazienti con infezione da HIV

La dose abituale iniziale oscilla tra 0,1 e 0,4 milioni di unità internazionali (MUI) al giorno per chilogrammo di peso corporeo. Il medico controllerà i suoi esami del sangue regolarmente, per verificare il corso del trattamento. Una volta che il numero dei globuli bianchi è rientrato nella norma, è possibile ridurre la frequenza della dose a meno di una volta al giorno. Il medico continuerà a controllare regolarmente i suoi esami del sangue e le raccomanderà il dosaggio più adatto. Per mantenere un numero normale di globuli bianchi nel sangue potrebbe rendersi necessario un trattamento a lungo termine con Filgrastim ratiopharm.

#### Filgrastim ratiopharm e mobilizzazione di cellule staminali del sangue periferico

Se deve prelevare le sue cellule staminali per suo proprio utilizzo, la dose abituale oscilla tra 0,5 milioni e 1 milione di unità internazionali (MUI) al giorno per chilogrammo di peso corporeo. Il trattamento con Filgrastim ratiopharm durerà fino a 2 settimane, e solo in casi eccezionali sarà necessario un trattamento più prolungato. Il medico controllerà il sangue per determinare il momento migliore per il prelievo delle cellule staminali.

Se lei è invece donatore di cellule staminali, destinate ad un'altra persona, la dose abituale è di 1 milione di unità internazionali (MUI) al giorno per chilogrammo di peso corporeo. Il trattamento con Filgrastim ratiopharm avrà una durata di 4-5 giorni.

#### **Modo di somministrazione**

Il medicinale viene somministrato per iniezione, sia mediante infusione endovenosa (fleboclisi) o all'interno del tessuto sottocutaneo, metodica quest'ultima nota col nome di iniezione sottocutanea (SC). Se lei è in trattamento con iniezione sottocutanea, il medico può suggerirle di eseguire personalmente le iniezioni. Il medico stesso o un'infermiera le forniranno istruzioni in merito. Non cerchi di autoiniettarsi il farmaco senza aver ricevuto questo addestramento. Alcune informazioni al riguardo le può trovare nella parte finale di questo foglio illustrativo, ma il trattamento appropriato della sua malattia richiede una stretta e costante cooperazione col medico.

Ogni siringa preriempita è monouso, valida per una singola somministrazione.

#### **Se usa più Filgrastim ratiopharm di quanto deve**

Se usa più Filgrastim ratiopharm di quanto deve, contatti il medico o il farmacista al più presto.

#### **Se dimentica di usare Filgrastim ratiopharm**

Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza dell'altra iniezione.

#### **Se interrompe il trattamento con Filgrastim ratiopharm**

Prima di interrompere il trattamento con Filgrastim ratiopharm, consulti il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso del Filgrastim ratiopharm, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, Filgrastim ratiopharm può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Nella valutazione degli effetti indesiderati si usa la seguente classificazione convenzionale della frequenza:

Molto comune:	più di 1 paziente su 10
Comune:	da 1 a 10 pazienti su 100
Non comune:	da 1 a 10 pazienti su 1000
Raro:	da 1 a 10 pazienti su 10000

Molto raro: meno di 1 paziente su 10000  
Sconosciuto: la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili.

Sono state riportate reazioni di tipo allergico al filgrastim, incluse eruzione cutanea, aree di pelle gonfia che prude ed anafilassi (debolezza, calo della pressione sanguigna, difficoltà respiratoria e gonfiore del viso). Se nota reazioni di questo tipo interrompa le iniezioni di Filgrastim ratiopharm e contatti il medico immediatamente.

Sono stati riportati casi di ingrossamento del volume della milza e rarissimi casi di rottura della milza. Alcuni casi di rottura della milza si sono rivelati fatali.

E' importante che contatti il **medico immediatamente** se dovesse insorgere dolore nel **lato superiore sinistro dell'addome o alla spalla sinistra**, poiché tali sintomi potrebbero essere correlati a problemi alla milza.

E' inoltre molto importante che informi il medico se pensa di avere un'infezione. Un'infezione può manifestarsi in diversi modi. Deve in particolar modo prestare attenzione alla comparsa di una temperatura corporea uguale o superiore a 37.8 °C, brividi o altri segni di infezione, come eruzione cutanea, mal di gola, diarrea, mal d'orecchio, respirazione dolorosa o difficoltosa o problemi quali tosse, rantoli. Questi sintomi potrebbero essere segni di effetti indesiderati polmonari di grave entità, come polmonite e sindrome di sofferenza respiratoria dell'adulto, che possono avere conseguenze fatali. Se compare febbre o dovesse avvertire uno qualsiasi dei sintomi descritti, contatti il medico immediatamente e si rechi subito al più vicino ospedale.

Se è affetto da anemia falciforme, si ricordi di informare il medico prima di iniziare la terapia con Filgrastim ratiopharm. Si sono verificate crisi di anemia falciforme in alcuni pazienti con questa malattia che erano stati trattati con il filgrastim.

Tra gli effetti indesiderati molto comuni, il filgrastim può causare dolore osseo e muscolare. Chieda al medico quali medicinali può prendere in questi casi.

Potrebbero comparire anche i seguenti effetti indesiderati:

- riduzione dei globuli rossi, che può rendere pallida la pelle e causare debolezza o affanno, riduzione delle piastrine, che aumenta il rischio di emorragia o di formazioni di lividi, aumento dei globuli bianchi
- rigetto del trapianto di midollo osseo (frequenza non nota)
- livelli elevati di alcuni enzimi epatici o ematici, livelli ematici elevati di acido urico, bassi livelli di glucosio nel sangue
- cefalea
- transitorio calo della pressione sanguigna, disturbi vascolari (che possono causare dolore, arrossamento e rigonfiamento degli arti)
- perdita di sangue dal naso, tosse, mal di gola
- tosse, febbre, difficoltà a respirare o tosse con emissione di sangue (frequenza non nota)
- malessere, vomito, stipsi, diarrea, perdita dell'appetito, mucosite (infiammazione dolorosa e ulcerazione delle membrane mucose che rivestono il tratto digestivo)
- dolore o difficoltà ad urinare (molto raro), presenza di sangue e di proteine nelle urine
- ingrossamento del fegato
- infiammazione dei vasi sanguigni, spesso con eruzione cutanea (molto raro); comparsa di lesioni in rilievo di color prugna e dolorose localizzate agli arti (talvolta al viso e al collo) con febbre (sindrome di Sweet, molto rara); perdita di capelli; dolore nella sede di somministrazione, eruzione cutanea
- dolore articolare, dolore toracico, peggioramento delle malattie reumatiche, perdita ossea di calcio, dolori e gonfiori articolari simili a quelli della gotta (frequenza non nota)
- stanchezza, debolezza generalizzata, dolore imprecisato.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

## 5. COME CONSERVARE FILGRASTIM RATIOPHARM

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Filgrastim ratiopharm dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone esterno e sulla siringa preriempita dopo l'abbreviazione SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non usi Filgrastim ratiopharm se nota che il liquido appare torbido o con particelle visibili.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. ALTRE INFORMAZIONI

### Cosa contiene Filgrastim ratiopharm

- Il principio attivo è il filgrastim. Ogni ml di soluzione per iniezione o infusione contiene 60 milioni di unità internazionali [MUI] (600 microgrammi) di filgrastim.  
Filgrastim ratiopharm 30 MUI/0,5 ml: Ogni siringa preriempita contiene 30 milioni di unità internazionali [MUI] (300 microgrammi) di filgrastim in 0,5 ml di soluzione.  
Filgrastim ratiopharm 48 MUI/0,8 ml: Ogni siringa preriempita contiene 48 milioni di unità internazionali [MUI] (480 microgrammi) di filgrastim in 0,8 ml di soluzione.
- Gli eccipienti sono: Sodio idrossido, acido acetico glaciale, sorbitolo, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.  
Potrà trovare informazioni dettagliate sull'eccipiente sorbitolo (uno zucchero) nel paragrafo 2. nella sezione "Informazioni importanti su alcuni eccipienti del Filgrastim ratiopharm".

### Descrizione dell'aspetto del Filgrastim ratiopharm e contenuto della confezione

Filgrastim ratiopharm è una soluzione iniettabile o per infusione contenuta in una siringa preriempita. Filgrastim ratiopharm è una soluzione limpida e incolore. Ogni siringa preriempita contiene 0,5 ml o 0,8 ml di soluzione.

Filgrastim ratiopharm è disponibile in confezioni da 1, 5 o 10 siringhe preriempite o confezioni multiple da 10 (2 confezioni da 5) siringhe preriempite E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Straße 3  
D-89079 Ulm  
Germania  
info@ratiopharm.de

### Produttore

Merckle Biotec GmbH  
Dornierstraße 10  
D-89079 Ulm  
Germania

Per qualsiasi informazione su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

**België/Belgique/Belgien**

ratiopharm Belgium S.A.  
Tél/Tel: +32 2 761 10 11

**България**

ratiopharm GmbH, Германия  
Тел: +49 731 402 02

**Česká republika**

ratiopharm CZ s.r.o.  
Tel: +420 2 510 21 122

**Danmark**

ratiopharm A/S  
Tlf: +45 45 46 06 60

**Deutschland**

ratiopharm GmbH  
Tel: +49 731 402 02

**Eesti**

ratiopharm Eesti büroo  
Tel: +372 6838 006

**Ελλάδα**

ratiopharm GmbH, Γερμανία  
Τηλ: +49 731 402 02

**España**

ratiopharm España, S.A.  
Division ratiopharm direct  
Tel: +34 91 567 29 70

**France**

Laboratoire ratiopharm S.A.  
Tél: +33 1 42 07 97 04

**Ireland**

ratiopharm UK Ltd, United Kingdom  
Tel: +44 239 238 6330

**Ísland**

ratiopharm GmbH, Þýskaland  
Sími: +49 731 402 02

**Italia**

ratiopharm Italia s.r.l.  
ratiopharm direct - divisione ospedaliera  
Tel: +39 02 28 87 71

**Κύπρος**

ratiopharm GmbH, Γερμανία  
Τηλ: +49 731 402 02

**Luxembourg/Luxemburg**

ratiopharm S.A. Luxembourg  
Tél/Tel: +35 2 40 37 27

**Magyarország**

ratiopharm Hungária Kft.  
Tel: +36 1 273 2730

**Malta**

ratiopharm GmbH, Il Ġermanja  
Tel: +49 731 402 02

**Nederland**

ratiopharm Nederland bv  
Tel: +31 75 653 00 00

**Norge**

ratiopharm AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1 97 007

**Polska**

ratiopharm Polska Sp.z.o.o  
Tel: +48 22 335 39 20

**Portugal**

ratiopharm, Comércio e Indústria de Produtos farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 424 80 00

**România**

ratiopharm GmbH, Germania  
Tel: +49 731 402 02

**Slovenija**

ratiopharm GmbH, Nemčija  
Tel: +49 731 402 02

**Slovenská republika**

ratiopharm Slovensko s.r.o.  
Tel: +421 2 57 200 300

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

ratiopharm AB  
Tel: +46 42 37 0740

**Latvija**  
ratiopharm Latvijas pārstāvniecība  
Tel: +371 67499110

**United Kingdom**  
ratiopharm UK Ltd  
Tel: +44 239 238 6330

**Lietuva**  
ratiopharm atstovas Lietuvoje  
Tel: + 370 5 212 3295

**Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il**

## **INFORMAZIONI PER ESEGUIRE L'AUTOINIEZIONE**

Questo paragrafo contiene le informazioni necessarie per praticare un'autoiniezione di Filgrastim ratiopharm. E' importante che non cerchi di eseguire da solo l'iniezione senza prima aver ricevuto dal medico o dall'infermiera istruzioni adeguate al riguardo. E' importante anche che getti poi la siringa usata in un apposito contenitore a prova di puntura. Se ha qualsiasi dubbio su come praticare l'iniezione o desidera avere altre informazioni, chiedi consiglio al medico o al farmacista.

### **Come eseguire l'autoiniezione di Filgrastim ratiopharm**

L'iniezione deve essere praticata nel tessuto sottostante la pelle: questo metodo è conosciuto come iniezione sottocutanea. E' necessario che esegua l'iniezione circa allo stesso orario ogni giorno.

### **Attrezzatura richiesta**

Per praticare un'iniezione sottocutanea deve utilizzare:

- una siringa preriempita di Filgrastim ratiopharm,
- cotone imbevuto di alcol o disinfettante equivalente,
- contenitore a prova di puntura (contenitore di plastica fornito dall'ospedale o dalla farmacia), in modo da poter smaltire la siringa usata in sicurezza.

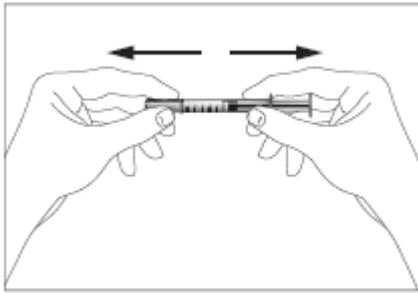
### **Cosa fare prima di praticare un'autoiniezione sottocutanea di Filgrastim ratiopharm**

1. Cerchi di iniettarsi il farmaco circa alla stessa ora ogni giorno.
2. Tolga la siringa preriempita di Filgrastim ratiopharm dal frigorifero.
3. Controlli la data di scadenza (SCAD) riportata sull'etichetta della siringa preriempita. Non usi la siringa se la data supera l'ultimo giorno del mese indicato.
4. Controlli l'aspetto del Filgrastim ratiopharm. Deve apparire come un liquido limpido e trasparente. Se nota delle particelle all'interno, non usi la siringa.
5. Per eseguire l'iniezione con più facilità, tolga la siringa preriempita dal frigo e la lasci esposta per 30 minuti a temperatura ambiente, oppure tenga in mano delicatamente la siringa per alcuni minuti. Non riscaldi Filgrastim ratiopharm in nessun altro modo (per es. tramite il forno a microonde o in acqua calda).
6. **Non** rimuova il cappuccio della siringa fino al momento dell'iniezione.
7. **Lavi accuratamente le mani.**
8. Trovi un posto confortevole e ben illuminato e sistemi tutto l'occorrente a portata di mano (la siringa preriempita di Filgrastim ratiopharm, il cotone imbevuto di alcol ed il contenitore a prova di puntura).

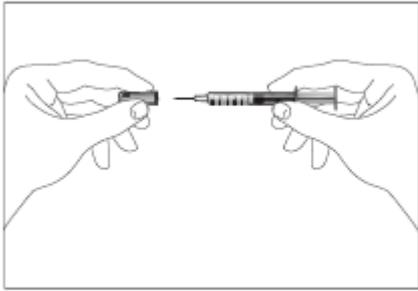
### **Come preparare l'iniezione di Filgrastim ratiopharm**

Prima di eseguire l'iniezione di Filgrastim ratiopharm, deve procedere come segue:

1. Tenga il corpo della siringa con le due mani e tolga delicatamente il cappuccio dall'ago, senza ruotare. Tiri orizzontalmente, come mostrato nelle figure 1 e 2. Non tocchi l'ago e non spinga lo stantuffo.



1



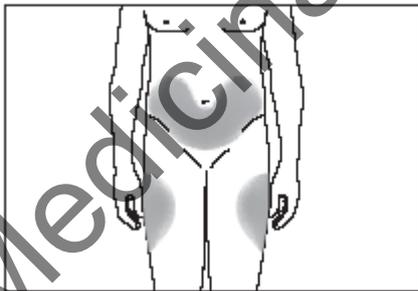
2

2. Potrebbe notare una piccola bolla d'aria all'interno della siringa preriempita. Se sono presenti delle bolle d'aria, picchietti delicatamente con le dita la siringa, fino a quando le bolle d'aria risalgono in superficie verso la parte alta della siringa. Tenendo la siringa rivolta verso l'alto, espella l'aria dalla siringa spingendo lo stantuffo verso l'alto.
3. Sulla siringa è incisa una scala graduata. Spinga lo stantuffo fino al numero (ml) sulla siringa che corrisponde alla dose prescritta di Filgrastim ratiopharm.
4. Controlli ancora, per assicurarsi che la siringa contenga la dose corretta di Filgrastim ratiopharm.
5. La siringa preriempita è ora pronta per l'uso.

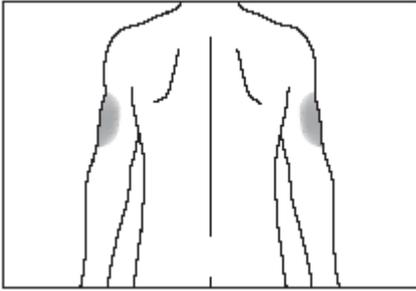
#### **Dove praticare l'iniezione**

Le aree del corpo più adatte per praticare l'iniezione sono:

- la parte alta delle cosce; e
- l'addome, tranne l'area intorno all'ombelico (vedere figura 3).



3



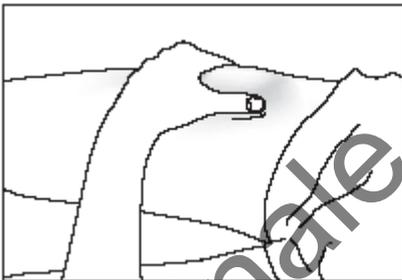
4

Se l'iniezione viene eseguita da un'altra persona, il medicinale può essere iniettato anche nella parte posteriore delle braccia (vedere figura 4).

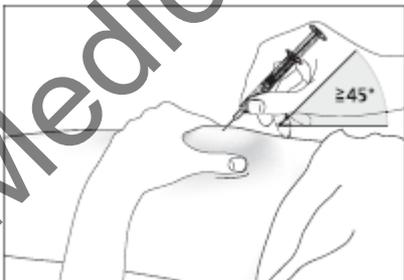
E' preferibile cambiare ogni giorno il sito di iniezione, per evitare rischi di indurimento nella sede di somministrazione.

### Come praticare l'iniezione

1. Disinfetti la pelle usando dei batuffoli di cotone imbevuti di alcol e prenda la pelle tra il pollice e l'indice, senza comprimere (vedere figura 5).
2. Inserisca l'ago completamente dentro la pelle, come mostrato dall'infermiera o dal medico (vedere figura 6).
3. Tiri lentamente lo stantuffo per controllare che non sia stato punto un vaso sanguigno. Se nota del sangue nella siringa, rimuova l'ago dalla pelle e lo reinserta in un'altra area.
4. Inietti il liquido lentamente ed in modo uniforme, sempre tenendo la pelle premuta.
5. Inietti solo la dose indicata dal medico.
6. Dopo aver iniettato il liquido, rimuova l'ago e lasci andare la pelle.
7. Usi una siringa per ogni singola iniezione. Non utilizzi Filgrastim ratiopharm rimasto nella siringa.



5



6

### Ricordi

Se ha qualsiasi dubbio o problema, non esiti a contattare il medico o l'infermiera per un aiuto o un consiglio.

### Smaltimento delle siringhe usate

- Non rimetta il cappuccio sugli aghi usati.
- Riponga le siringhe usate all'interno del contenitore a prova di puntura e conservi il contenitore fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.
- Per smaltire il contenitore a prova di puntura pieno di siringhe usate, segua le istruzioni fornite dal medico, dall'infermiera o dal farmacista
- Non getti mai le siringhe usate all'interno dei normali contenitori per i rifiuti domestici.

**LE SEGUENTI INFORMAZIONI SONO DESTINATE ESCLUSIVAMENTE A PROFESSIONISTI NEL CAMPO MEDICO O SANITARIO**

Filgrastim ratiopharm non contiene conservanti. Per evitare possibili rischi di contaminazione microbica, le siringhe di Filgrastim ratiopharm sono esclusivamente monouso.

L'esposizione accidentale a temperature di congelamento non produce effetti negativi sulla stabilità del Filgrastim ratiopharm.

Filgrastim ratiopharm non deve essere diluito con soluzione di cloruro di sodio. Questo prodotto medicinale non deve essere mischiato con altri medicinali, tranne quelli indicati di seguito. Il filgrastim diluito può essere adsorbito dal vetro e materiali plastici, tranne se diluito come specificato di seguito.

Se necessario, Filgrastim ratiopharm può essere diluito in 50 mg/ml (5%) di soluzione glucosata per infusione. Non è raccomandata in nessuna circostanza una diluizione con concentrazione finale inferiore a 0,2 MUI (2 µg) per ml. La soluzione deve essere ispezionata visivamente prima dell'uso. Possono essere usate solo soluzioni limpide, senza particelle visibili. Nel caso di pazienti trattati con il filgrastim diluito a concentrazioni inferiori a 1,5 MUI (15 µg) per ml, si deve aggiungere sieroalbumina umana (HSA) ad una concentrazione finale di 2 mg/ml. Esempio: In un volume di iniezione finale pari a 20 ml, dosi totali di filgrastim inferiori a 30 MUI (300 µg) devono essere somministrate con l'aggiunta di 0,2 ml di sieroalbumina umana a 200 mg/ml (20%). Quando viene diluito in 50 mg/ml (5%) di soluzione glucosata per infusione, Filgrastim ratiopharm è compatibile con il vetro e numerosi materiali plastici, compreso PVC, poliolefina (un copolimero del polipropilene e del polietilene) e polipropilene.

Dopo la diluizione: La stabilità "in use" chimica e fisica della soluzione diluita per infusione è stata dimostrata per 24 ore a temperature tra i 2 °C e gli 8 °C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 24 ore a temperatura tra i 2 °C e gli 8 °C, a meno che la soluzione sia stata preparata in condizioni asettiche controllate e validate.